

MEMBERS OF THE FC RECEPTOR HOMOLOG GENE FAMILY (FCRH1-3, 6), RELATED REAGENTS, AND USES THEREOF

Publication number: JP2005521429 (T)

Publication date: 2005-07-21

Inventor(s):

Applicant(s):

Classification:






- international: **A61K31/7088; A61K39/395; A61K48/00; A61P35/00; A61P35/02; A61P37/02; C07K14/735; C07K16/28; C12N1/15; C12N1/19; C12N1/21; C12N15/09; C12N5/10; C12P21/02; C12P21/08; C12Q1/68; G01N33/53; G01N33/566; G01N33/574; A61K31/7088; A61K39/395; A61K48/00; A61P35/00; A61P37/00; C07K14/435; C07K16/18; C12N1/15; C12N1/19; C12N1/21; C12N15/09; C12N5/10; C12P21/02; C12P21/08; C12Q1/68; G01N33/53; G01N33/566; G01N33/574; (IPC1-7): A61K31/7088; A61K39/395; A61K48/00; A61P35/00; A61P35/02; A61P37/02; C07K14/735; C07K16/28; C12N1/15; C12N1/19; C12N1/21; C12N15/09; C12N5/10; C12P21/02; C12P21/08; C12Q1/68; G01N33/53; G01N33/566; G01N33/574**

- European: C07K14/705B26

Application number: JP20030586337T 20030325

Priority number(s): US20020367667P 20020325; WO2003US09600 20030325

Also published as:

 WO03089624 (A2)
 WO03089624 (A3)
 EP1490085 (A2)
 CA2480404 (A1)
 AU2003245239 (A1)

Abstract not available for JP 2005521429 (T)

Abstract of corresponding document: **WO 03089624 (A2)**

The invention relates to members of the Fc receptor homolog (FcRH) subfamily, as well as fragments and variants thereof. Each FcRH is a Type I transmembrane receptor, preferably, comprises an extracellular region, a transmembrane region, and a cytoplasmic region. The cytoplasmic region preferably comprises one or more immunoreceptor tyrosine-based inhibitory or activation motifs ("ITIMs" or "ITAMs"). The invention provides polypeptides, nucleic acids, vectors, expression systems, and antibodies and antibody fragments related to the FcRHs as well as uses thereof. Such uses include uses in the diagnosis and treatment of a malignancy of hematopoietic cell lineage or an inflammatory or autoimmune disease in a subject and in the modulation of a humoral immune response in a subject.

~~~~~  
 Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-521429

(P2005-521429A)

(43) 公表日 平成17年7月21日(2005.7.21)

| (51) Int. Cl. <sup>7</sup>           | F I             | テーマコード (参考) |
|--------------------------------------|-----------------|-------------|
| C 1 2 N 15/09                        | C 1 2 N 15/00   | 4 B 0 2 4   |
| A 6 1 K 31/7088                      | A 6 1 K 31/7088 | 4 B 0 6 3   |
| A 6 1 K 39/395                       | A 6 1 K 39/395  | 4 B 0 6 4   |
| A 6 1 K 48/00                        | A 6 1 K 39/395  | 4 B 0 6 5   |
| A 6 1 P 35/00                        | A 6 1 K 48/00   | 4 C 0 8 4   |
| 審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 119 頁) 最終頁に続く |                 |             |

(21) 出願番号 特願2003-586337 (P2003-586337)  
 (86) (22) 出願日 平成15年3月25日 (2003.3.25)  
 (85) 翻訳文提出日 平成16年11月24日 (2004.11.24)  
 (86) 国際出願番号 PCT/US2003/009600  
 (87) 国際公開番号 W02003/089624  
 (87) 国際公開日 平成15年10月30日 (2003.10.30)  
 (31) 優先権主張番号 60/367,667  
 (32) 優先日 平成14年3月25日 (2002.3.25)  
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 504168260  
 ユーエービー リサーチ ファウンデーション  
 アメリカ合衆国 アラバマ 35294,  
 バーミンハム, サウス 20ティエ  
 イチ ストリート 701, スイート  
 1120ジ  
 (74) 代理人 100078282  
 弁理士 山本 秀策  
 (74) 代理人 100062409  
 弁理士 安村 高明  
 (74) 代理人 100113413  
 弁理士 森下 夏樹

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 Fcレセプターホモログ、試薬およびこれらの使用

## (57) 【要約】

本発明は、Fcレセプターホモログ (FcRH) サブファミリーのメンバーならびにそのフラグメントおよび改変体に関する。各FcRHは、I型膜貫通レセプターであり、好ましくは、細胞外領域、膜貫通領域および細胞質領域を含む。細胞質領域は、好ましくは1つ以上の免疫レセプターチロシンベースの抑制性または活性化モチーフ (「ITIM」または「ITAM」) を含む。本発明は、FcRHに関するポリペプチド、核酸、ベクター、発現系および、抗体および抗体フラグメントならびに、その用途を提供する。この種の用途としては、被験体の造血細胞系統の悪性腫瘍または炎症または自己免疫疾患の診断および処置における用途、ならびに被験体の体液性免疫応答の調節における用途が挙げられる。

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

単離された F c R H であって、該 F c R H は、107 より多くまたは 104 未満のアミノ酸を有する細胞質領域、膜貫通領域および細胞外領域を含む、単離された F c R H。

## 【請求項 2】

前記細胞外領域が 4 未満の I g ドメインを含む、請求項 1 に記載の単離された F c R H。

## 【請求項 3】

前記細胞質領域が 104 未満のアミノ酸を含む、請求項 2 に記載の単離された F c R H。

## 【請求項 4】

前記膜貫通領域が酸性アミノ酸を含む、請求項 3 に記載の単離された F c R H。

10

## 【請求項 5】

前記酸性アミノ酸がグルタメートである、請求項 4 に記載の単離された F c R H。

## 【請求項 6】

前記細胞質領域が配列番号 1 のアミノ酸配列を含む、請求項 2 に記載の単離された F c R H。

## 【請求項 7】

前記細胞外領域が配列番号 21 のアミノ酸配列を含む、請求項 2 に記載の単離された F c R H。

## 【請求項 8】

配列番号 2 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載の単離された F c R H。

20

## 【請求項 9】

レセプターが骨髓性細胞によって発現される、請求項 1 に記載の単離された F c R H。

## 【請求項 10】

前記レセプターが T 細胞によって発現される、請求項 9 に記載の単離された F c R H。

## 【請求項 11】

配列番号 1 のアミノ酸配列を含む、ポリペプチド。

## 【請求項 12】

保存的アミノ酸置換を有する配列番号 1 のアミノ酸を含む、ポリペプチド。

## 【請求項 13】

配列番号 21 のアミノ酸配列を含む、ポリペプチド。

30

## 【請求項 14】

保存的アミノ酸置換を有する配列番号 21 のアミノ酸を含む、ポリペプチド。

## 【請求項 15】

配列番号 2 のアミノ酸を含む、ポリペプチド。

## 【請求項 16】

保存的アミノ酸置換を有する配列番号 2 のアミノ酸を含むポリペプチド。

## 【請求項 17】

前記細胞質領域が 99 未満のアミノ酸を含み、レセプターが 4 つまでの I g ドメインおよび 5 つまでの N 連結グリコシル化部位を有する細胞外領域をさらに含む、請求項 1 に記載の単離された F c R H。

40

## 【請求項 18】

前記細胞質領域が配列番号 3 のアミノ酸配列を含む、請求項 17 に記載の単離された F c R H。

## 【請求項 19】

前記細胞外領域が配列番号 22 のアミノ酸配列を含む、請求項 17 に記載の単離された F c R H。

## 【請求項 20】

配列番号 4 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載の単離された F c R H。

## 【請求項 21】

配列番号 3 のアミノ酸配列を含む、ポリペプチド。

50

## 【請求項 22】

保存的アミノ酸置換を有する配列番号 3 のアミノ酸を含む、ポリペプチド。

## 【請求項 23】

配列番号 22 のアミノ酸配列を含む、ポリペプチド。

## 【請求項 24】

保存的アミノ酸置換を有する配列番号 22 のアミノ酸を含む、ポリペプチド。

## 【請求項 25】

配列番号 4 のアミノ酸を含む、ポリペプチド。

## 【請求項 26】

保存的アミノ酸置換を有する配列番号 4 のアミノ酸を含む、ポリペプチド。

10

## 【請求項 27】

前記細胞質領域が 107 より多くのアミノ酸を含む、請求項 1 に記載の単離された F c R H。

## 【請求項 28】

前記細胞質領域が配列番号 5 のアミノ酸配列を含む、請求項 27 に記載の単離された F c R H。

## 【請求項 29】

前記細胞質領域が配列番号 23 のアミノ酸配列を含む、請求項 27 に記載の単離された F c R H。

## 【請求項 30】

前記細胞外領域が配列番号 24 のアミノ酸配列を含む、請求項 27 に記載の単離された F c R H。

20

## 【請求項 31】

配列番号 6 のアミノ酸を含む、請求項 1 に記載の単離された F c R H。

## 【請求項 32】

配列番号 25 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載の単離された F c R H。

## 【請求項 33】

配列番号 5 のアミノ酸配列を含む、ポリペプチド。

## 【請求項 34】

保存的アミノ酸置換を有する配列番号 5 のアミノ酸を含む、ポリペプチド。

30

## 【請求項 35】

配列番号 24 のアミノ酸配列を含む、ポリペプチド。

## 【請求項 36】

保存的アミノ酸置換を有する配列番号 24 のアミノ酸を含む、ポリペプチド。

## 【請求項 37】

配列番号 23 のアミノ酸配列を含む、ポリペプチド。

## 【請求項 38】

保存的アミノ酸置換を有する配列番号 23 のアミノ酸を含む、ポリペプチド。

## 【請求項 39】

配列番号 6 のアミノ酸配列を含む、ポリペプチド。

40

## 【請求項 40】

保存的アミノ酸置換を有する配列番号 6 のアミノ酸を含む、ポリペプチド。

## 【請求項 41】

配列番号 25 のアミノ酸配列を含む、ポリペプチド。

## 【請求項 42】

保存的アミノ酸置換を有する配列番号 25 のアミノ酸を含む、ポリペプチド。

## 【請求項 43】

前記細胞質領域が配列番号 26 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載の単離された F c R H。

## 【請求項 44】

50

前記細胞外領域が配列番号 27 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 に記載の単離された F c R H。

【請求項 45】

配列番号 28 のアミノ酸配列を含む、請求項 1 の単離された F c R H。

【請求項 46】

請求項 2 に記載の F c R H をコードするヌクレオチド配列を含む、単離された核酸。

【請求項 47】

配列番号 1 をコードするヌクレオチド配列を含む、単離された核酸。

【請求項 48】

配列番号 21 をコードするヌクレオチド配列を含む、単離された核酸。

10

【請求項 49】

配列番号 2 をコードするヌクレオチド配列を含む、単離された核酸。

【請求項 50】

配列番号 7 のヌクレオチド配列を含む、請求項 46 に記載の核酸。

【請求項 51】

高度にストリンジェントな条件下でハイブリダイゼーションプローブにハイブリダイズする配列を含む単離された核酸であって、該ハイブリダイゼーションプローブが配列番号 7 または配列番号 7 の相補体のヌクレオチド配列を含む、単離された核酸。

【請求項 52】

配列番号 13 のヌクレオチド配列を含む、請求項 46 に記載の核酸。

20

【請求項 53】

高度にストリンジェントな条件下でハイブリダイゼーションプローブにハイブリダイズする配列を含む単離された核酸であって、該ハイブリダイゼーションプローブが配列番号 13 または配列番号 13 の相補体のヌクレオチド配列を含む、単離された核酸。

【請求項 54】

配列番号 8 のヌクレオチド配列を含む、請求項 46 に記載の核酸。

【請求項 55】

高度にストリンジェントな条件下でハイブリダイゼーションプローブにハイブリダイズする配列を含む単離された核酸であって、該ハイブリダイゼーションプローブが配列番号 8 または配列番号 8 の相補体のヌクレオチド配列を含む、単離された核酸。

30

【請求項 56】

ストリンジェントな条件下で、配列番号 7、配列番号 13 または配列番号 8 の配列を有する核酸にハイブリダイズする、一本鎖核酸。

【請求項 57】

請求項 17 に記載の F c R H をコードするヌクレオチド配列を含む、単離された核酸。

【請求項 58】

配列番号 3 をコードするヌクレオチド配列を含む、単離された核酸。

【請求項 59】

配列番号 22 をコードするヌクレオチド配列を含む、単離された核酸。

【請求項 60】

配列番号 4 をコードするヌクレオチド配列を含む、単離された核酸。

40

【請求項 61】

配列番号 9 のヌクレオチド配列を含む、請求項 57 に記載の核酸。

【請求項 62】

高度にストリンジェントな条件下でハイブリダイゼーションプローブにハイブリダイズする配列を含む単離された核酸であって、該ハイブリダイゼーションプローブが配列番号 9 または配列番号 9 の相補体のヌクレオチド配列を含む、単離された核酸。

【請求項 63】

配列番号 14 のヌクレオチド配列を含む、請求項 57 に記載の核酸。

【請求項 64】

50

高度にストリンジェントな条件下でハイブリダイゼーションプローブにハイブリダイズする配列を含む単離された核酸であって、該ハイブリダイゼーションプローブが配列番号 1 4 または配列番号 1 4 の相補体のヌクレオチド配列を含む、単離された核酸。

【請求項 6 5】

配列番号 1 0 のヌクレオチド配列を含む、請求項 5 7 に記載の核酸。

【請求項 6 6】

高度にストリンジェントな条件下でハイブリダイゼーションプローブにハイブリダイズする配列を含む単離された核酸であって、該ハイブリダイゼーションプローブが配列番号 1 0 または配列番号 1 0 の相補体のヌクレオチド配列を含む、単離された核酸。

【請求項 6 7】

ストリンジェントな条件下で、配列番号 9、配列番号 1 4 または配列番号 1 0 の配列を有する核酸にハイブリダイズする、一本鎖核酸。

【請求項 6 8】

請求項 2 7 に記載の F c R II をコードするヌクレオチド配列を含む、単離された核酸。

【請求項 6 9】

配列番号 5 をコードするヌクレオチド配列を含む、単離された核酸。

【請求項 7 0】

配列番号 2 3 をコードするヌクレオチド配列を含む、単離された核酸。

【請求項 7 1】

配列番号 2 4 をコードするヌクレオチド配列を含む、単離された核酸。

【請求項 7 2】

配列番号 6 をコードするヌクレオチド配列を含む、単離された核酸。

【請求項 7 3】

配列番号 2 5 をコードするヌクレオチド配列を含む、単離された核酸。

【請求項 7 4】

配列番号 1 1 のヌクレオチド配列を含む、請求項 6 8 に記載の核酸。

【請求項 7 5】

高度にストリンジェントな条件下でハイブリダイゼーションプローブにハイブリダイズする配列を含む単離された核酸であって、該ハイブリダイゼーションプローブが配列番号 1 1 または配列番号 1 1 の相補体のヌクレオチド配列を含む、単離された核酸。

【請求項 7 6】

配列番号 1 6 のヌクレオチド配列を含む、請求項 6 8 に記載の核酸。

【請求項 7 7】

高度にストリンジェントな条件下でハイブリダイゼーションプローブにハイブリダイズする配列を含む単離された核酸であって、該ハイブリダイゼーションプローブが配列番号 1 6 または配列番号 1 6 の相補体のヌクレオチド配列を含む、単離された核酸。

【請求項 7 8】

配列番号 1 5 のヌクレオチド配列を含む、請求項 6 8 に記載の核酸。

【請求項 7 9】

高度にストリンジェントな条件下でハイブリダイゼーションプローブにハイブリダイズする配列を含む単離された核酸であって、該ハイブリダイゼーションプローブが配列番号 1 5 または配列番号 1 5 の相補体のヌクレオチド配列を含む、単離された核酸。

【請求項 8 0】

配列番号 1 2 のヌクレオチド配列を含む、請求項 6 8 に記載の核酸。

【請求項 8 1】

高度にストリンジェントな条件下でハイブリダイゼーションプローブにハイブリダイズする配列を含む単離された核酸であって、該ハイブリダイゼーションプローブが配列番号 1 2 は配列番号 1 2 の相補体のヌクレオチド配列を含む、単離された核酸。

【請求項 8 2】

配列番号 1 7 のヌクレオチド配列を含む、請求項 6 8 に記載の核酸。

10

20

30

40

50

## 【請求項 8 3】

高度にストリンジェントな条件下でハイブリダイゼーションプローブにハイブリダイズする配列を含む単離された核酸であって、該ハイブリダイゼーションプローブが配列番号 1 1 または配列番号 1 7 の相補体のヌクレオチド配列を含む、単離された核酸。

## 【請求項 8 4】

ストリンジェントな条件下で、配列番号 1 1、配列番号 1 5、配列番号 1 6 または配列番号 1 2 の配列を有する核酸にハイブリダイズする、一本鎖核酸。

## 【請求項 8 5】

配列番号 2 6 をコードするヌクレオチド配列を含む、単離された核酸。

## 【請求項 8 6】

配列番号 2 7 をコードするヌクレオチド配列を含む、単離された核酸。

## 【請求項 8 7】

配列番号 2 8 をコードするヌクレオチド配列を含む、単離された核酸。

## 【請求項 8 8】

高度にストリンジェントな条件下でハイブリダイゼーションプローブにハイブリダイズする配列を含む単離された核酸であって、該ハイブリダイゼーションプローブが配列番号 1 8 または配列番号 1 8 の相補体のヌクレオチド配列を含む、単離された核酸。

## 【請求項 8 9】

高度にストリンジェントな条件下でハイブリダイゼーションプローブにハイブリダイズする配列を含む単離された核酸であって、該ハイブリダイゼーションプローブが配列番号 1 9 または配列番号 1 9 の相補体のヌクレオチド配列を含む、単離された核酸。

## 【請求項 9 0】

高度にストリンジェントな条件下でハイブリダイゼーションプローブにハイブリダイズする配列を含む単離された核酸であって、該ハイブリダイゼーションプローブが配列番号 2 0 または配列番号 2 0 の相補体のヌクレオチド配列を含む、単離された核酸。

## 【請求項 9 1】

ストリンジェントな条件下で、配列番号 1 8、配列番号 1 9 または配列番号 2 0 の配列を有する核酸にハイブリダイズする、一本鎖核酸。

## 【請求項 9 2】

発現制御配列に作動可能に連結されている請求項 4 6 に記載の核酸を含む、発現ベクター

## 【請求項 9 3】

請求項 9 2 に記載のベクターを含む、単離された細胞。

## 【請求項 9 4】

F c R H を作製する方法であって、該方法は、該 F c R H の発現を許容する条件下で請求項 9 3 に記載の細胞を培養する工程を包含する、方法。

## 【請求項 9 5】

発現制御配列に作動可能に連結されている請求項 5 7 に記載の核酸を含む、発現ベクター

## 【請求項 9 6】

請求項 9 5 に記載のベクターを含む、単離された細胞。

## 【請求項 9 7】

F c R H を作製する方法であって、該方法は、該 F c R H の発現を許容する条件下で請求項 9 6 に記載の細胞を培養する工程を包含する、方法。

## 【請求項 9 8】

発現制御配列に作動可能に連結されている請求項 5 6 に記載の核酸を含む、発現ベクター

## 【請求項 9 9】

請求項 9 8 に記載のベクターを含む、単離された細胞。

## 【請求項 1 0 0】

10

20

30

40

50

F c R Hを作製する方法であって、該F c R Hの発現を許容する条件下で請求項99に記載の細胞を培養する工程を包含する、方法。

【請求項101】

発現制御配列に作動可能に連結されている請求項57に記載の核酸を含む、発現ベクター。

【請求項102】

請求項101に記載のベクターを含む、単離された細胞。

【請求項103】

F c R Hを作製する方法であって、該方法は、該F c R Hの発現を許容する条件下で請求項102に記載の細胞を培養する工程を包含する、方法。

10

【請求項104】

発現制御配列に作動可能に連結されている請求項67に記載の核酸を含む、発現ベクター。

【請求項105】

請求項104に記載のベクターを含む、単離された細胞。

【請求項106】

F c R Hを作製する方法であって、該方法は、該F c R Hの発現を許容する条件下で請求項105に記載の細胞を培養する工程を包含する、方法。

【請求項107】

発現制御配列に作動可能に連結されている請求項68に記載の核酸を含む、発現ベクター。

20

【請求項108】

請求項107に記載のベクターを含む、単離された細胞。

【請求項109】

F c R Hを作製する方法であって、該方法は、該F c R Hの発現を許容する条件下で請求項108に記載の細胞を培養する工程を包含する、方法。

【請求項110】

発現制御配列に作動可能に連結されている請求項91に記載の核酸を含む、発現ベクター。

【請求項111】

請求項110に記載のベクターを含む、単離された細胞。

30

【請求項112】

F c R Hを作製する方法であって、該方法は、該F c R Hの発現を許容する条件下で請求項111に記載の細胞を培養する工程を包含する、方法。

【請求項113】

精製された抗体またはその免疫学的フラグメントであって、該抗体またはそのフラグメントが、請求項1に記載のF c R Hに選択的に結合する、抗体またはそのフラグメント。

【請求項114】

精製された抗体またはその免疫学的フラグメントであって、該抗体またはそのフラグメントが、請求項2に記載のF c R Hに選択的に結合する、抗体またはそのフラグメント。

40

【請求項115】

精製された抗体またはその免疫学的フラグメントであって、該抗体またはそのフラグメントが、請求項17に記載のF c R Hに選択的に結合する、抗体またはそのフラグメント。

【請求項116】

精製された抗体またはその免疫学的フラグメントであって、該抗体またはそのフラグメントが、請求項27に記載のF c R Hに選択的に結合する、抗体またはそのフラグメント。

【請求項117】

前記抗体またはそのフラグメントがモノクローナル抗体またはそのフラグメントである、請求項113に記載の抗体またはそのフラグメント。

【請求項118】

50



前記抗体またはそのフラグメントがヒト化抗体、完全なヒト抗体、またはそれらのフラグメントである、請求項 1 1 3 に記載の抗体またはそのフラグメント。

【請求項 1 1 9】

前記抗体またはそのフラグメントが単鎖抗体またはそのフラグメントである、請求項 1 1 3 に記載の抗体またはそのフラグメント。

【請求項 1 2 0】

前記抗体またはそのフラグメントが標識されている、請求項 1 1 3 に記載の抗体またはそのフラグメント。

【請求項 1 2 1】

標識が放射性標識である、請求項 1 1 3 に記載の抗体またはそのフラグメント。 10

【請求項 1 2 2】

前記抗体またはそのフラグメントが毒素に結合体化されるか、または融合される、請求項 1 1 3 に記載の抗体またはそのフラグメント。

【請求項 1 2 3】

請求項 6 に記載の F c R H と選択的に結合するが、請求項 1 8、2 8 または 4 3 に記載の F c R H とは結合しない、精製された抗体。

【請求項 1 2 4】

請求項 1 8 に記載の F c R H と選択的に結合するが、請求項 6、2 8 または 4 3 に記載の F c R H とは結合しない、精製された抗体。

【請求項 1 2 5】

請求項 2 8 に記載の F c R H と選択的に結合するが、請求項 6、1 8 または 4 3 に記載の F c R H とは結合しない、精製された抗体。 20

【請求項 1 2 6】

請求項 2 9 に記載の F c R H と結合しない、請求項 1 2 5 に記載の精製された抗体。

【請求項 1 2 7】

請求項 2 9 に記載の F c R H と選択的に結合するが、請求項 6、1 8 または 4 3 に記載の F c R H とは結合しない、精製された抗体。

【請求項 1 2 8】

請求項 2 8 に記載の F c R H と結合しない、請求項 1 2 7 に記載の精製された抗体。

【請求項 1 2 9】

請求項 4 3 に記載の F c R H と選択的に結合するが、請求項 6、1 8 または 2 8 に記載の F c R H とは結合しない、精製された抗体。 30

【請求項 1 3 0】

請求項 7 に記載の F c R H と選択的に結合するが、請求項 1 9、3 0 または 4 4 に記載の F c R H とは結合しない、精製された抗体。

【請求項 1 3 1】

請求項 1 9 に記載の F c R H と選択的に結合するが、請求項 7、3 0 または 4 4 に記載の F c R H とは結合しない、精製された抗体。

【請求項 1 3 2】

請求項 3 0 に記載の F c R H と選択的に結合するが、請求項 7、1 9 または 4 4 に記載の F c R H とは結合しない、精製された抗体。 40

【請求項 1 3 3】

請求項 4 4 に記載の F c R H と選択的に結合するが、請求項 7、1 9 または 3 0 に記載の F c R H とは結合しない、精製された抗体。

【請求項 1 3 4】

被験体における造血細胞系統の疾患を診断する方法であって、該方法は、以下：

(a) 請求項 1 1 3 に記載の抗体が生物学的サンプル中の F c R H と結合し得る条件下で、該抗体に該被験体の生物学的サンプルを接触させる工程；

(b) 該核酸による結合の量またはパターンを検出する工程であって、コントロールサンプルにおける結合と比較した該結合の量またはパターンの変化が、該被験体の造血細胞系 50

統の悪性腫瘍を示す工程；  
を包含する、方法。

【請求項 1 3 5】

前記造血細胞系統の悪性腫瘍が B 細胞系統の悪性腫瘍である、請求項 1 3 4 に記載の方法。

【請求項 1 3 6】

前記造血細胞系統の悪性腫瘍が T 細胞系統の悪性腫瘍である、請求項 1 3 4 に記載の方法。

【請求項 1 3 7】

前記抗体が、配列番号 1 のアミノ酸配列を有する F c R H に選択的に結合する、請求項 1 3 4 に記載の方法。 10

【請求項 1 3 8】

前記抗体が、配列番号 2 1 のアミノ酸配列を有する F c R H に選択的に結合する、請求項 1 3 4 に記載の方法。

【請求項 1 3 9】

前記抗体が、配列番号 2 のアミノ酸配列を有する F c R H に選択的に結合する、請求項 1 3 4 に記載の方法。

【請求項 1 4 0】

前記抗体が、配列番号 3 のアミノ酸配列を有する F c R H に選択的に結合する、請求項 1 3 4 に記載の方法。 20

【請求項 1 4 1】

前記抗体が、配列番号 2 2 のアミノ酸配列を有する F c R H に選択的に結合する、請求項 1 3 4 に記載の方法。

【請求項 1 4 2】

前記抗体が、配列番号 4 のアミノ酸配列を有する F c R H に選択的に結合する、請求項 1 3 4 に記載の方法。

【請求項 1 4 3】

前記抗体が、配列番号 5 のアミノ酸配列を有する F c R H に選択的に結合する、請求項 1 3 4 に記載の方法。

【請求項 1 4 4】

前記抗体が、配列番号 2 3 のアミノ酸配列を有する F c R H に選択的に結合する、請求項 1 3 4 に記載の方法。 30

【請求項 1 4 5】

前記抗体が、配列番号 2 4 のアミノ酸配列を有する F c R H に選択的に結合する、請求項 1 3 4 に記載の方法。

【請求項 1 4 6】

前記抗体が、配列番号 6 のアミノ酸配列を有する F c R H に選択的に結合する、請求項 1 3 4 に記載の方法。

【請求項 1 4 7】

前記抗体が、配列番号 2 5 のアミノ酸配列を有する F c R H に選択的に結合する、請求項 1 3 4 に記載の方法。 40

【請求項 1 4 8】

前記抗体が、配列番号 2 6 のアミノ酸配列を有する F c R H に選択的に結合する、請求項 1 3 4 に記載の方法。

【請求項 1 4 9】

前記抗体が、配列番号 2 7 のアミノ酸配列を有する F c R H に選択的に結合する、請求項 1 3 4 に記載の方法。

【請求項 1 5 0】

前記抗体が、配列番号 2 8 のアミノ酸配列を有する F c R H に選択的に結合する、請求項 1 3 4 に記載の方法。 50

## 【請求項 1 5 1】

被験体における造血細胞系統の悪性腫瘍を診断する方法であって、該方法は、以下：

(a) 請求項 5 6 に記載の核酸が生物学的サンプル中の FcR II にハイブリダイズし得る条件下で、該核酸を該被験体の生物学的サンプルに接触させる工程；

(b) 該核酸による結合の量またはパターンを検出する工程であって、コントロールサンプルにおける結合と比較した該結合の量またはパターンの変化が、該被験体の造血細胞系統の悪性腫瘍を示す工程；

を包含する、方法。

## 【請求項 1 5 2】

前記造血細胞系統の悪性腫瘍が B 細胞系統の悪性腫瘍である、請求項 1 5 1 に記載の方法

10

## 【請求項 1 5 3】

前記造血細胞系統の悪性腫瘍が T 細胞系統の悪性腫瘍である、請求項 1 5 1 に記載の方法

## 【請求項 1 5 4】

被験体における造血細胞系統の悪性腫瘍を診断する方法であって、該方法は、以下：

(a) 請求項 6 7 に記載の核酸が生物学的サンプルにハイブリダイズし得る条件下で、該核酸を該被験体の生物学的サンプルに接触させる工程；

(b) 該核酸による結合の量またはパターンを検出する工程であって、コントロールサンプルにおける結合と比較した該結合の量またはパターンの変化が、該被験体の造血細胞系統の悪性腫瘍を示す工程；

20

を包含する、方法。

## 【請求項 1 5 5】

前記造血細胞系統の悪性腫瘍が B 細胞系統の悪性腫瘍である、請求項 1 5 4 に記載の方法

## 【請求項 1 5 6】

前記造血細胞系統の悪性腫瘍が T 細胞系統の悪性腫瘍である、請求項 1 5 4 に記載の方法

## 【請求項 1 5 7】

被験体における造血細胞系統の悪性腫瘍を診断する方法であって、該方法は、以下：

30

(a) 請求項 8 4 に記載の核酸が生物学的サンプルにハイブリダイズし得る条件下で、該核酸を該被験体の生物学的サンプルに接触させる工程；

(b) 該核酸による結合の量またはパターンを検出する工程であって、コントロールサンプルにおける結合と比較した該結合の量またはパターンの変化が、該被験体の造血細胞系統の悪性腫瘍を示す工程；

を包含する、方法。

## 【請求項 1 5 8】

前記造血細胞系統の悪性腫瘍が B 細胞系統の悪性腫瘍である、請求項 1 5 7 に記載の方法

## 【請求項 1 5 9】

前記造血細胞系統の悪性腫瘍が T 細胞系統の悪性腫瘍である、請求項 1 5 7 に記載の方法

40

## 【請求項 1 6 0】

被験体における造血細胞系統の悪性腫瘍を診断する方法であって、該方法は、以下：

(a) 請求項 9 1 に記載の核酸が生物学的サンプルにハイブリダイズし得る条件下で、該核酸を該被験体の生物学的サンプルに接触させる工程；

(b) 該核酸による結合の量またはパターンを検出する工程であって、コントロールサンプルにおける結合と比較した該結合の量またはパターンの変化が、自己免疫疾患を示す、工程；

を包含する、方法。

50

## 【請求項 1 6 1】

前記造血細胞系統の悪性腫瘍が B 細胞系統の悪性腫瘍である、請求項 1 6 0 に記載の方法。

## 【請求項 1 6 2】

前記造血細胞系統の悪性腫瘍が T 細胞系統の悪性腫瘍である、請求項 1 6 0 に記載の方法。

## 【請求項 1 6 3】

被験体における造血細胞系統の悪性腫瘍を処置する方法であって、該方法は、該被験体の悪性腫瘍細胞を請求項 1 1 3 に記載の抗体の治療有効量に接触させる工程を包含する、方法。

10

## 【請求項 1 6 4】

前記造血細胞系統の悪性腫瘍が B 細胞系統の悪性腫瘍である、請求項 1 6 3 に記載の方法。

## 【請求項 1 6 5】

前記造血細胞系統の悪性腫瘍が T 細胞系統の悪性腫瘍である、請求項 1 6 3 に記載の方法。

## 【請求項 1 6 6】

前記抗体が、配列番号 1 のアミノ酸配列を有する F c R H に選択的に結合する、請求項 1 6 3 に記載の方法。

## 【請求項 1 6 7】

前記抗体が、配列番号 2 1 のアミノ酸配列を有する F c R H に選択的に結合する、請求項 1 6 3 に記載の方法。

20

## 【請求項 1 6 8】

前記抗体が、配列番号 2 のアミノ酸配列を有する F c R H に選択的に結合する、請求項 1 6 3 に記載の方法。

## 【請求項 1 6 9】

前記抗体が、配列番号 3 のアミノ酸配列を有する F c R H に選択的に結合する、請求項 1 6 3 に記載の方法。

## 【請求項 1 7 0】

前記抗体が、配列番号 2 2 のアミノ酸配列を有する F c R H に選択的に結合する、請求項 1 6 3 に記載の方法。

30

## 【請求項 1 7 1】

前記抗体が、配列番号 4 のアミノ酸配列を有する F c R H に選択的に結合する、請求項 1 6 3 に記載の方法。

## 【請求項 1 7 2】

前記抗体が、配列番号 5 のアミノ酸配列を有する F c R H に選択的に結合する、請求項 1 6 3 に記載の方法。

## 【請求項 1 7 3】

前記抗体が、配列番号 2 3 のアミノ酸配列を有する F c R H に選択的に結合する、請求項 1 6 3 に記載の方法。

40

## 【請求項 1 7 4】

前記抗体が、配列番号 2 4 のアミノ酸配列を有する F c R H に選択的に結合する、請求項 1 6 3 に記載の方法。

## 【請求項 1 7 5】

前記抗体が、配列番号 6 のアミノ酸配列を有する F c R H に選択的に結合する、請求項 1 6 3 に記載の方法。

## 【請求項 1 7 6】

前記抗体が、配列番号 2 5 のアミノ酸配列を有する F c R H に選択的に結合する、請求項 1 6 3 に記載の方法。

## 【請求項 1 7 7】

50

前記抗体が、配列番号 26 のアミノ酸配列を有する F c R H に選択的に結合する、請求項 163 に記載の方法。

【請求項 178】

前記抗体が、配列番号 27 のアミノ酸配列を有する F c R H に選択的に結合する、請求項 163 に記載の方法。

【請求項 179】

前記抗体が、配列番号 28 のアミノ酸配列を有する F c R H に選択的に結合する、請求項 163 に記載の方法。

【請求項 180】

被験体における造血細胞系統の悪性腫瘍を処置する方法であって、該方法は、該被験体の悪性腫瘍細胞を請求項 56 に記載の核酸の治療有効量に接触させる工程を包含する、方法。

10

【請求項 181】

被験体における造血細胞系統の悪性腫瘍を処置する方法であって、該方法は、該被験体の悪性腫瘍細胞を請求項 67 に記載の核酸の治療有効量に接触させる工程を包含する、方法。

【請求項 182】

被験体における造血細胞系統の悪性腫瘍を処置する方法であって、該方法は、該被験体の悪性腫瘍細胞を請求項 84 に記載の核酸の治療有効量に接触させる工程を包含する、方法。

20

【請求項 183】

被験体における造血細胞系統の悪性腫瘍を処置する方法であって、該方法は、該被験体の悪性腫瘍細胞を請求項 91 に記載の核酸の治療有効量に接触させる工程を包含する、方法。

【請求項 184】

被験体における自己免疫疾患を診断する方法であって、該方法は、以下：

(a) 請求項 113 に記載の抗体が生物学的サンプルの F c R H に結合し得る条件下で、該被験体の生物学的サンプルを該抗体に接触させる工程；

(b) 該核酸による結合の量またはパターンを検出する工程であって、コントロールサンプルにおける結合と比較した該結合の量またはパターンの変化が、該被験体の自己免疫疾患を示す工程；

30

を包含する、方法。

【請求項 185】

被験体における自己免疫疾患を診断する方法であって、該方法は、以下：

(a) 請求項 56 に記載の核酸が生物学的サンプルにハイブリダイズし得る条件下で、該核酸を該被験体の生物学的サンプルに接触させる工程；

(b) 該核酸による結合の量またはパターンを検出する工程であって、コントロールサンプルにおける結合と比較した該結合の量またはパターンの変化が、自己免疫疾患を示す、工程；

を包含する、方法。

40

【請求項 186】

被験体における自己免疫疾患を診断する方法であって、該方法は、以下：

(a) 請求項 67 に記載の核酸が生物学的サンプルにハイブリダイズし得る条件下で、該核酸を該被験体の生物学的サンプルに接触させる工程；

(b) 該核酸による結合の量またはパターンを検出する工程であって、コントロールサンプルにおける結合と比較した該結合の量またはパターンの変化が、自己免疫疾患を示す、工程；

を包含する、方法。

【請求項 187】

被験体における自己免疫疾患を診断する方法であって、該方法は、以下：

50

(a) 請求項 8 4 に記載の核酸が生物学的サンプルにハイブリダイズし得る条件下で、該核酸を該被験体の生物学的サンプルに接触させる工程；

(b) 該核酸による結合の量またはパターンを検出する工程であって、コントロールサンプルにおける結合と比較した該結合の量またはパターンの変化が、自己免疫疾患を示す、工程；

を包含する、方法。

【請求項 1 8 8】

被験体における自己免疫疾患を診断する方法であって、該方法は、以下：

(a) 請求項 9 1 に記載の核酸が生物学的サンプルにハイブリダイズし得る条件下で、該核酸を該被験体の生物学的サンプルに接触させる工程；

10

(b) 該核酸による結合の量またはパターンを検出する工程であって、コントロールサンプルにおける結合と比較した該結合の量またはパターンの変化が、自己免疫疾患を示す、工程；

を包含する、方法。

【請求項 1 8 9】

被験体における自己免疫疾患を処置する方法であって、該方法は、該被験体の F c R H を発現している細胞を請求項 1 1 3 に記載の抗体の治療有効量に接触させる工程を包含する、方法。

【請求項 1 9 0】

被験体における自己免疫疾患を処置する方法であって、該方法は、該被験体の F c R H を発現している細胞を請求項 5 6 に記載の核酸の治療有効量に接触させる工程を包含する、方法。

20

【請求項 1 9 1】

被験体における自己免疫疾患を処置する方法であって、該方法は、該被験体の F c R H を発現している細胞を請求項 6 7 に記載の核酸の治療有効量に接触させる工程を包含する、方法。

【請求項 1 9 2】

被験体における自己免疫疾患を処置する方法であって、該方法は、該被験体の F c R H を発現している細胞を請求項 8 4 に記載の核酸の治療有効量に接触させる工程を包含する、方法。

30

【請求項 1 9 3】

被験体における自己免疫疾患を処置する方法であって、該方法は、該被験体の F c R H を発現している細胞を請求項 9 1 に記載の核酸の治療有効量に接触させる工程を包含する、方法。

【請求項 1 9 4】

被験体における体液性免疫応答を調整する方法であって、該方法は、請求項 1 に記載の単離された F c R H を該被験体に投与する工程を包含する、方法。

【請求項 1 9 5】

被験体における体液性免疫応答を調整する方法であって、該方法は、請求項 1 1 3 に記載の抗体を該被験体に投与する工程を包含する、方法。

40

【請求項 1 9 6】

被験体における体液性免疫応答を調整する方法であって、該方法は、請求項 5 6 に記載の核酸を該被験体に投与する工程を包含する、方法。

【請求項 1 9 7】

被験体における体液性免疫応答を調整する方法であって、該方法は、請求項 6 7 に記載の核酸を該被験体に投与する工程を包含する、方法。

【請求項 1 9 8】

被験体における体液性免疫応答を調整する方法であって、該方法は、請求項 8 4 に記載の核酸を該被験体に投与する工程を包含する、方法。

【請求項 1 9 9】

50

被験体における体液性免疫応答を調整する方法であって、該方法は、請求項 9 1 に記載の核酸を該被験体に投与する工程を包含する、方法。

【請求項 2 0 0】

F c R H 1 の単離されたマウス F c R H アイソフォームであって、該アイソフォームは、細胞質領域を欠失している、マウス F c R H アイソフォーム。

【請求項 2 0 1】

配列番号 7 0 のアミノ酸配列を含む、ポリペプチド。

【請求項 2 0 2】

保存的アミノ酸置換を有する配列番号 7 0 のアミノ酸を含む、ポリペプチド。

【請求項 2 0 3】

F c R H 2 の単離されたマウス F c R H アイソフォームであって、該 F c R H は、膜貫通領域を欠失している、マウス F c R H アイソフォーム。

【請求項 2 0 4】

配列番号 7 3 のアミノ酸配列を含む、ポリペプチド。

【請求項 2 0 5】

保存的アミノ酸置換を有する配列番号 7 3 のアミノ酸を含む、ポリペプチド。

【請求項 2 0 6】

配列番号 7 7 のアミノ酸配列を含む、ポリペプチド。

【請求項 2 0 7】

保存的アミノ酸置換を有する配列番号 7 7 のアミノ酸を含む、ポリペプチド。

【請求項 2 0 8】

配列番号 7 8 のアミノ酸配列を含む、ポリペプチド。

【請求項 2 0 9】

保存的アミノ酸置換を有する配列番号 7 8 のアミノ酸配列を含む、ポリペプチド。

【請求項 2 1 0】

請求項 2 0 0 に記載の単離されたマウス F c R H アイソフォームをコードする核酸。

【請求項 2 1 1】

請求項 2 0 3 に記載の単離されたマウス F c R H アイソフォームをコードする核酸。

【請求項 2 1 2】

請求項 2 0 1 に記載のポリペプチドをコードする核酸。

【請求項 2 1 3】

請求項 2 0 2 に記載のポリペプチドをコードする核酸。

【請求項 2 1 4】

請求項 2 0 4 に記載のポリペプチドをコードする核酸。

【請求項 2 1 5】

請求項 2 0 5 に記載のポリペプチドをコードする核酸。

【請求項 2 1 6】

請求項 2 0 6 に記載のポリペプチドをコードする核酸。

【請求項 2 1 7】

請求項 2 0 7 に記載のポリペプチドをコードする核酸。

【請求項 2 1 8】

請求項 2 0 8 に記載のポリペプチドをコードする核酸。

【請求項 2 1 9】

請求項 2 0 9 に記載のポリペプチドをコードする核酸。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本願は、2 0 0 2 年 3 月 2 5 日に出願された、米国仮出願番号 6 0 / 3 6 7 , 6 6 7 の利益を請求する。

【0 0 0 2】

10

20

30

40

50

(謝辞)

本発明は、N I A I Dによって与えられた助成金 2 R 3 7 および A I 3 9 8 1 6 の下、政府の支援によってなされた。政府は、本発明に特定の権利を有する。

【0003】

(技術分野)

本発明は、一般に炎症性疾患および癌の文脈における免疫学的応答の免疫学および変調に関する。

【背景技術】

【0004】

(発明の背景)

免疫グロブリンの F c 領域 (F c R) のためのレセプターは、広範な組織分布パターンを有し、それらの抗体リガンドを免疫系のエフェクター細胞に結合することによって、細胞性免疫および体液性免疫を調整し得る (R a v e t c h, J. V. & K i n e t, J. - P. (1991) *Annu. Rev. Immunol.* 9, 457-492; D a e r o n, M. (1997) *Annu. Rev. Immunol.* 15, 203-234)。これらの細胞レセプターは、体液の抗体濃度を感作し、宿主の防御の細胞応答を開始し、自己免疫障害に参加する能力を有する (R a v e t c h, J. V. & B o l l a n d, S. (2001) *Annu. Rev. Immunol.* 19, 275-290)。これらの多様な調整の役割は、I g アイソタイプの特異性および個々の F c R の細胞分布に依存する。これらの I g スーパーファミリーメンバーはそれらのリガンドを結合しているサブユニットの類似点を共有し、それらの細胞内ドメインの抑制性シグナル伝達モチーフもしくは活性化シグナル伝達モチーフを有し得るか、またはその代わりに、活性化シグナル伝達モチーフを保有するシグナル伝達サブユニットと対になり得る。

【0005】

最近、マウスの F c R ホモログ、対になった I g 様レセプター (K u b a g a w a, H. ら、(1997) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 94, 5261-5266; H a y a m i, K. ら、(1997) *J. Biol. Chem.* 272, 7320-7327)、およびこれらのヒトにおける類似物である I g 様転写物/白血球 I g 様レセプター (B o r g e s, L. ら、(1997) *J. Immunol.* 159, 5192-5196; S a m a r i d i s, J. & C o l o n n a, M. (1997) *Eur. J. Immunol.* 27, 660-665) の特徴が明らかにされた。この多重遺伝子ファミリー (F c α R (K r e m e r, E. J. ら、(1992) *Hum. Genet.* 89, 107-108) およびナチュラルキラー細胞 I g 様レセプター (W a g t m a n n, N. ら、(1997) *Curr. Biol.* 7, 615-618) を含む) は、白血球レセプター複合体 (L R C) (W e n d e, H. ら、(1999) *Mamm. Genome* 10, 154-160; W i l s o n, M. J. ら、(2000) *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 97, 4778-4783) として公知のヒト染色体 19 q 13 領域にある。これらの I g 様多重遺伝子ファミリーは、一般的な細胞質のチロシンベースのシグナル伝達モチーフを所有することによって特徴づけられる、レセプターのより大きなクラスに属する。これらは、6~8つのアミノ酸 (E/D)-X-X-Y-X-X-(L/I)-X<sub>6-8</sub>-Y-X-X (L/I) (配列番号 64 (コンセンサス配列間の6つのアミノ酸を有する) ; 配列番号 65 (コンセンサス配列間の7つのアミノ酸残基を有する) ; および、配列番号 66 (コンセンサス配列間の8つのアミノ酸残基を有する) ) によって間隔を置かれるコンセンサス配列 Y-X-X-L/I の2回の繰り返しを含む、免疫レセプターチロシンベースの活性化モチーフ (I T A M) 、または、6つのアミノ酸コンセンサス配列 (I/V/L/S)-X-Y-X-X (L/V) (配列番号 67) を有する免疫レセプターチロシンベースの抑制性モチーフ (I T I M) のいずれかであり得る (R e t h, M. (1992) *Annu. Rev. Immunol.* 10, 97-121; V e l y, F. & V i v i e r, E. (1997) *J. Immunol.* 159, 2075-2077; R a v e t c h, J. V. & L a n i e r, L. L. (



2000) Science 290, 84-89; Gergely, J. ら、(1999) Immunol. Left. 68, 3-15)。トリ (Dennis, G. ら、(2000) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 97, 13245-13250) および小骨の多い魚 (bony fish) (Yoder, J. A. ら、(2001) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98, 6771-6777) におけるこれらの種のレセプターの系統発生的保存は、これらの生物価を発現す。活性化レセプター複合体にリガンドが結合した後、ITAMチロシンがSrcファミリーキナーゼによって急速にリン酸化され、細胞の活性化を誘発するシグナル伝達現象のカスケードを開始する。ITIMを有するレセプターの場合、チロシンは、Src相同性2ドメインを含むホスファターゼのためのドッキング部位を提供し、このホスファターゼは、細胞の活性化を抑制し得る (Long, E. O. (1999) Annu. Rev. Immunol. 17, 875-904; Unkeless, J. C. & Jin, J. (1997) Curr. Opin. Immunol. 9, 338-343)。これらの活性化レセプター対および抑制性レセプター対の利用のバランスは、種々の刺激への細胞応答を調整するのに役立つ。

#### 【0006】

古典的なFcγRs、FcγRI、FcγRII、FcγRIIおよびFcεRIをコードする遺伝子が、ポリマー性Igレセプター (pIgR) およびFcα/μR遺伝子 (1q32) の近くの、1番染色体 (1q21-23) の長腕上に位置する (20-23)。このFcRサブファミリーのメンバーは、19番染色体上のLRCにあるFcR関連の遺伝子を有する比較的低い細胞外相同性を有する。FcγR活性化レセプターおよびFcεR活性化レセプターと同様に、FcαRのリガンド結合鎖は、FcRの一般的なγ鎖を含むITAMと会合する (Pfefferkorn, L. C. & Yeaman, G. R. (1994) J. Immunol. 153, 3228-3236; Morton, E. C. ら、(1995) J. Biol. Chem. 270, 29781-29787)。多様なシグナルの性質および発癌の可能性を有し得るFcRファミリーの新規なメンバーが探求された。

#### 【発明の開示】

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0007】

##### (発明の要旨)

本発明の目的に従って、本明細書中で実施されて、広く記載されているように、本発明は、1つの局面において、例えば、ヒト染色体1q21-23の領域の遺伝子または非ヒト被験体の類似した領域によってコードされる、FcRおよびFcR遺伝子類縁体のクラスターのメンバーに関する。このメンバーは、FcRファミリーに対して相同性を有するI型膜貫通型レセプターまたはその代替的なスプライスされた形態であり、本明細書中で、FcRHと称される。各FcRHは、細胞外領域、膜貫通領域および細胞質領域を含み得る。細胞質領域は好ましくは1つ以上の免疫レセプターチロシンベースの抑制性モチーフまたは活性化モチーフ (「ITIM」または「ITAM」) を含む。

#### 【0008】

本発明は、単離されたFcRH (例えば、huFcRH1、2、3および6ならびにmoFcRH1、2および3) に対応するポリペプチド、ならびに、そのフラグメントおよびアイソフォームに関する。本発明は、さらに、FcRHをコードする核酸、ならびにそれに関連するハイブリダイゼーションプローブおよび相補的な配列に関する。本発明は、さらに本発明の核酸に関連したベクターおよび細胞を提供する。

#### 【0009】

本発明は、さらに、FcRHまたはそのフラグメントまたは改変体の作製に関し、この作製は、FcRHの発現を許容する条件下で本発明のベクターを含む細胞を培養する工程を包含する。本発明はまた、抗体、またはそのフラグメントもしくは改変体、および、抗体、フラグメントまたは抗体改変体のリガンドへの結合を検出するための試薬を含む抗体

試薬キットを提供する。

【0010】

本発明は、さらに、本発明のポリペプチド、核酸および抗体の使用に関する。例えば、本発明は、被験体における造血細胞系統の悪性腫瘍または炎症または自己免疫疾患を診断方法および処置方法に関する。本発明はまた、被験体における体液性免疫応答の調節に関する。

【0011】

本発明のさらなる利点は、以下の明細書に部分的に示されており、かつ、部分的に明細書から明らかであるか、または本発明の実施によって習得され得る。本発明の利点は、添付の特許請求の範囲に特に示されている要素および組合せによって認識され、達成される。請求されるように、前述の一般的な説明および以下の詳細な説明の両方が例示的かつ説明的なだけで、本発明を制限するものでないことが理解される。

10

【0012】

添付の図面（本明細書中に援用され、本明細書の一部を構成する）は、本発明の（1つの）いくつかの実施形態を例示し、本明細書と共に、本発明の原則を説明するのに役立つ。

【0013】

（好ましい実施形態の説明）

本発明は、以下の本発明の好ましい実施形態の詳細な説明および、そこに含まれる実施例、ならびに、添付の図面およびそれらの以前および以下の説明を参照して、より容易に理解され得る。

20

【0014】

本明細書および添付の特許請求の範囲において、以下の意味を有すると定義される多数の用語について参照がなされる：

本明細書中および添付の特許請求の範囲において使用される場合、単数形「a」、「an」および「the」は、文脈が特に明確に示さない限り、複数の指示物を含む。このように、例えば、レセプターとの言及は種々のレセプターの混合物を含み、「薬学的キャリア」との言及は2つ以上のこの種のキャリアなどの混合物を含む。

【0015】

範囲は、「約」1つの特定の値から、および／または「約」別の特定の値までとして本明細書中で表され得る。この種の範囲が表される場合、別の実施形態は、1つの特定の値から、および／または、他の特定の値までを含む。同様に、値が近似値として表される場合、前に「あたりを」を使用することにより、特定の値が別の実施形態をなすことが理解される。各範囲の終点が両方とも他の終点に関して、そして、それぞれに他の終点に関しての両方において有意であることがさらに理解される。

30

【0016】

「任意の（必要に応じて）」または「任意に（必要に応じて）」は、その後記載されている現象または状況が生じても生じなくてもよく、そして、その説明が上記現象または状況が生じる場合と生じない場合を含むことを意味する。例えば、句「2つのITAMコンセンサスモチーフを必要に応じて含む」は、2つのITAMがあってもなくてもよく、そして、この説明が2つのITAMコンセンサスモチーフの存在および不在の両方を含むことを意味する。

40

【0017】

全体にわたって使用されるように、「被験体」は、個体を意味する。好ましくは、被験体は哺乳動物（例えば、霊長類、より好ましくは、ヒト）である。用語「被験体」としては、家畜化された動物（例えばネコ、イヌなど）、家畜（例えば、牛、ウマ、ブタ、ヒツジ、ヤギなど）および実験動物（例えば、マウス、ウサギ、ラット、モルモットなど）が挙げられ得る。

【0018】

「単離された核酸」は、天然に存在する核酸または、3つ以上の別個の遺伝子にわたる

50

天然に存在するゲノム核酸の任意のフラグメントと同一でない構造の核酸を意味する。従って、この用語は、例えば、以下を網羅する：(a) 天然に存在するゲノムDNA分子の一部の配列を有するが、それが天然に存在している生物体のゲノムの分子の一部を挟むコード配列の両方によって挟まれていないDNA；(b) 結果として生じる分子がいかなる天然に存在するベクターまたはゲノムDNAとも同一でないように、ベクターまたは原核生物のゲノムDNAもしくは真核生物のゲノムDNAに組み込まれた核酸；(c) 別々の分子（例えば、cDNA、ゲノムフラグメント、ポリメラーゼ連鎖反応によって生じるフラグメントまたは制限フラグメント）；ならびに(d) ハイブリッド遺伝子（すなわち、融合タンパク質をコードする遺伝子）の一部である組換えヌクレオチド配列。

#### 【0019】

「標識」は、目的の分子に、直接（例えば、ポリペプチドまたは核酸に組み込まれる蛍光分子）または、間接的に（例えば、一次抗体、二次抗体に統合した蛍光分子を結合させる方法で）取り付けられ得る任意の検出可能なタグを意味する。「標識」は、画像化方法によって視覚化され得る任意のタグである。検出可能なタグは、放射線不透過性物質、放射標識、蛍光標識または磁気標識であり得る。検出可能なタグは、局在化に適した、 $\gamma$ 放出体、 $\beta$ 放出体および $\alpha$ 放出体、 $\gamma$ 放出体、陽電子放出体、X線放出体および蛍光放出体からなる群から選択され得る。適切な蛍光化合物としては、フルオレセインナトリウム、フルオレセインイソチオシアネート、フィコエリトリンおよびテキサスレッド塩化スルホンが挙げられる。de Bellder & Wik (Preparation and properties of fluorescein-labelled hyaluronate, Carbohydr. Res. 44 (2) : 251-57 (1975)) を参照のこと。当業者は、分子を標識するのに適した他の蛍光化合物を知っているか、または、慣習的な実験の範囲内で、確認することが可能である。

#### 【0020】

(ポリペプチド)

本発明は、ヒト染色体1q21-23領域または非ヒト被験体の類似した領域（例えば、マウスの3番染色体を含む）の遺伝子によってコードされる、FcRおよびFcR遺伝子類縁体のクラスターのメンバーを提供する。コンセンサスアミノ酸モチーフ（Fc $\gamma$ R1、Fc $\gamma$ R1I1、Fc $\gamma$ R1I1I1およびpIgR細胞外領域に基づく）をGenBankタンパク質データベースクエリーに用いて、この遺伝子サブファミリーのメンバーを同定した。FcR類縁体を含むことが見出され、Fcレセプターホモログ（FcRH）サブファミリーと呼ばれる、ゲノムクローンが同定された：具体的には、FcRH1、FcRH2、FcRH3およびFcRH6。また、マウスFcレセプターホモログ（moFcR1、moFcR2およびmoFcR3と命名された）も見出された。

#### 【0021】

「相同」とは、約25%またはそれ以上の相同性を意味する。コンボジット分析法で同定される場合、相同性はまた、遺伝子の位置の近似によって、類似性によって特徴づけられる。本明細書中で使用される場合、2つのアミノ酸配列または2つの核酸配列の「パーセント相同性」は、KarlinおよびAltschulのアルゴリズム(Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87:2264-2268 (1990))を使用して決定される。この種のアルゴリズムは、Altschulら(J. Mol. Biol. 215:403-410 (1990))のNBLASTおよびXBLASTプログラムに組み込まれる。BLASTヌクレオチド検索は、NBLASTプログラム（スコア100、ワード長(word length)=12）で実行され、本発明の核酸分子に相同なヌクレオチド配列を得る。BLASTタンパク質検索は、XBLASTプログラム（スコア=50、ワード長=3）で実行され、参照ポリペプチドに相同なアミノ酸配列を得る。比較のためにすき間を作られた配列を得るために、Altschulら(Nucl. Acids Res. 25:3389-3402 (1997))に記載されるように、Gapped Blastを利用する。BLASTおよびGapped BLASTプログラムを利用する場合、それぞれのプログラム（例えばXBLASTおよびNBLAST）のデフ

10

20

30

40

50

オルトパラメータが使われる。http://www.ncbi.nlm.nih.gov  
を参照のこと。

#### 【0022】

「FcRH」とは、古典的Fcレセプターファミリーに相同な、I型膜貫通レセプターまたはその代替的なスプライスされた形態（例えば、分泌形態またはGPIアンカー形態を含む）を意味する。好ましい実施形態において、FcRHは、FcγRI、FcγRII、FcγRIIIまたはpIgRの細胞外領域と相同性を示す。より具体的には、FcRHは、FcγRの第2のIgドメイン、およびpIgRまたはFcγRH1の第3のIgドメインのアミノ末端配列に対応するアミノ酸配列と相同性を示す。FcRHは、細胞外領域、膜貫通領域および細胞質領域を含み得る。細胞外領域は、好ましくは、1つ以上のIgドメインより、好ましくは9つ未満、なおより好ましくは、7つ未満、または8つ未満のIgドメインを含む。好ましくは、細胞質領域は、107以上（108、109、110、111、112、113、114、115、120、121、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144または145以上を含む）のアミノ酸を含む。あるいは、細胞質領域は、104未満（103、102、101、100、99、98、97、96、95、94、93、92、91、90、89、88、87、86、85、84、83、82、81、80未満を含む）のアミノ酸を含む。細胞質領域は、好ましくは1つ以上の免疫レセプターチロシンベースの抑制性モチーフまたは活性化モチーフ（「ITIM」または「ITAM」）を含む。

#### 【0023】

本発明は、単離されたFcRH（例えば、以下に詳述するような、huFcRH1、huFcRH2、huFcRH3およびhuFcRH6、ならびにmoFcRH1～3）、ならびに、そのフラグメントおよびアイソフォームを提供する。本明細書中に提供される単離されたアミノ酸配列は、必要に応じて、ヒトシグナル配列（例えば、MLPRLILLICAPLCEP（配列番号29）、MLLWSLLVIFDAVTQADS（配列番号30）、MLLWLLILLITPGREQS（配列番号31）、MLLWTAVLLFVPCVG（配列番号32））またはマウスシグナル配列（例えば、MPLCLILLVFAFVGVS（配列番号69）、MLPWLLILLICALPCEPA（配列番号72）、MSGSFSPCVVFTQMWLTLVVTPVN（配列番号79））と組合わされる。

#### 【0024】

1つの実施形態において、本発明は、huFcRH1ならびにそのフラグメントおよびアイソフォームを提供する。このように、単離されたFcRHの1つの実施形態において、細胞外領域は、4つ未満のIgドメインを含む。好ましくは、細胞質領域は、104未満のアミノ酸を含み、さらにより好ましくは、104未満であり86より多いアミノ酸を含む。1つの実施形態において、膜貫通領域は、酸性アミノ酸（例えば、グルタミン酸またはアスパラギン酸）を含む。保存的アミノ酸置換の存在下または不在下で、本発明の単離されたFcRHは、配列番号1のアミノ酸配列を有する細胞質領域を含む。保存的アミノ酸置換の存在下または不在下で、そして、シグナル配列の存在下および不在下で、細胞外領域が配列番号21のアミノ酸配列を含む、単離されたFcRHがさらに提供される。より具体的には、単離されたFcRHは、保存的アミノ酸置換の存在下または不在下で、そして、シグナル配列の存在下または不在下で、配列番号2のアミノ酸配列を含む。1つの実施形態において、シグナル配列は、MLPRLILLICAPLCEP（配列番号29）である。好ましい実施形態において、本発明のFcRHは、骨髓細胞（例えば、顆粒白血球および単球）によって発現される。全長FcRH1のさらなる特徴としては以下が挙げられる：約46～47のkダルトンの予測された分子量；約35の強塩基性（+）アミノ酸（K、R）、約45の強酸性（-）アミノ酸（D、E）、約144の疎水性アミノ酸（A、I、L、F、W、V）、および約127の極性アミノ酸（N、C、Q、S、T、

Y)を有する、約425～435(例えば429)アミノ酸長;約5～5.5(例えば、5.310)の予測された等電点;ならびに、PH7.0で約-9の電荷。

【0025】

別の実施形態において、本発明は、h u F c R H 2、そのフラグメントまたはアイソフォームに対応する単離されたF c R Hを提供する。このように、本発明は、細胞質領域が99未満(例えば、80、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、91、92、93、94、95、96、97、98)のアミノ酸を含み、そして、レセプターが、さらに4つまでのI gドメイン、5つまでのN連結グリコシル化部位を有する細胞外ドメインを含む、F c R Hを提供する。より具体的には、単離されたF c R Hは、保存的アミノ酸置換の存在下もしくは不在下で配列番号3のアミノ酸配列を含む細胞質領域、または、保存的アミノ酸置換の存在下もしくは不在下で、そして、シグナル配列の存在下もしくは不在下で、配列番号22を含む細胞外領域を有する。なおより具体的には、単離されたF c R Hは、保存的アミノ酸置換の存在下もしくは不在下で、そして、シグナル配列の存在下もしくは不在下で、配列番号4のアミノ酸配列を含む。1つの実施形態において、シグナル配列はW S L L V I F D A V T E Q A D S(配列番号30)である。全長F c R H 1のさらなる特徴としては、以下が挙げられる:約50～60kダルトンの予測された分子量;約44の強塩基性(+)アミノ酸(K、R)、約49の強酸性(-)アミノ酸(D、E)、約175の疎水性アミノ酸(A、I、L、F、W、V)および約161の極性アミノ酸(N、C、Q、S、T、Y)を有する約495～515(例えば、508)のアミノ酸長;約6～6.5(例えば、6.188)の予測された等電点;ならびに、PH7.0で約-4の電荷。

【0026】

別の実施形態において、本発明は、h u F c R H 3、そのフラグメントおよびアイソフォームを提供する。より具体的には、本発明は、107より多くのアミノ酸(例えば、108、109、110、111、112、113、114、115、116、117、118、119、120、212、122、123、124、125、126、127、128、129、130、131、132、133、134、135、136、137、138、139、140、141、142、143、144、145、146、247、148、149、150のアミノ酸)を含む細胞質領域を有する単離されたF c R Hを提供する。必要に応じて、単離されたF c R Hは、1つのI T A Mおよび1つのI T I Mを含む細胞質領域を有する。より具体的には、保存的アミノ酸置換の存在下または不在下で、細胞質領域は、配列番号5または配列番号23のアミノ酸配列を含む。1つの実施形態において、F c R Hの細胞外ドメインは、保存的アミノ酸置換の存在下または不在下で、そして、シグナル配列の存在下または不在下で、配列番号24のアミノ酸配列を含む。1つ以上のアミノ酸置換の存在下または不在下で、そして、シグナル配列の存在下または不在下で、配列番号6または配列番号25のアミノ酸配列を含む単離されたF c R Hがまた提供される。1つの実施形態において、シグナル配列はM L L W L L L L I L T P G R E Q S(配列番号31)を含む。全長F c R H 1のさらなる特徴としては以下が挙げられる:約80～90kダルトンの予測された分子量;約68の強塩基性(+)アミノ酸(K、R)、約75の強酸性(-)アミノ酸(D、E)、約232の疎水性アミノ酸(A、I、L、F、W、V)および約224の極性アミノ酸(N、C、Q、S、T、Y)を有する約725～740(例えば、734)のアミノ酸長;約6.5～7.0(例えば、6.852)の予測された等電点;ならびに、PH7.0で約-2の電荷。

【0027】

本発明は、単離されたh u F c R H 6、そのフラグメントおよびアイソフォームをさらに提供する。より具体的には、1つ以上の保存的アミノ酸置換の存在下または不在下で、F c R Hは、配列番号26のアミノ酸配列を有する細胞質領域を含む。細胞外ドメインは、保存的アミノ酸置換の存在下または不在下で、そして、シグナル配列の存在下または不在下で、配列番号27のアミノ酸配列を含む。保存的アミノ酸置換の存在下または不在下で、そして、シグナル配列の存在下または不在下で、配列番号28のアミノ酸置換を有す

る、FcRHがまた、本発明によって提供される。1つの実施形態において、シグナル配列は、MLLWTA V L L F V P C V G（配列番号32）である。

【0028】

本発明はさらに、保存的アミノ酸置換の存在下または不在下で、本発明は、さらに配列番号1、21、2、3、22、4、5、23、24、6、25、26、27または28のアミノ酸配列を含む、ポリペプチドを提供する。本発明はまた、配列番号1、21、2、3、22、4、5、23、24、6、25、26、27または28と少なくとも80、85、90または95%の相同性を有するポリペプチドを提供する。

【0029】

本発明はさらに、単離されたmoFcRH1アイソフォーム、そのフラグメントおよびアイソフォームを提供する。moFcRH1は、配列番号68のアイソフォームである。より具体的には、FcRHは4つのIgドメインを含み、そして、必要に応じて、1つ以上の保存的アミノ酸置換の存在下または不在下で、そして、シグナル配列（例えば、配列番号71の配列）の存在下または不在下で、配列番号70の配列を有する。

【0030】

本発明はさらに、単離されたmoFcRH2、そのフラグメントおよびアイソフォームを提供する。提供されたアイソフォームは、膜貫通領域を有する1つのアイソフォームおよび膜貫通領域を欠失している1つのアイソフォームを含む。より具体的には、FcRHは、1つ以上の保存的アミノ酸置換の存在下または不在下で、配列番号76のアミノ酸配列を有する細胞質領域を含む。細胞外ドメインは、保存的アミノ酸置換の存在下または不在下で、そして、シグナル配列の存在下または不在下で、配列番号74のアミノ酸配列を含む。膜貫通領域を含む配列番号73、または膜貫通領域を欠失している配列番号77のアミノ酸配列を有するFcRHがまた本発明によって提供される。いずれの場合においても、FcRH配列は、保存的アミノ酸置換の有無およびシグナル配列の有無を含み得る。1つの実施形態において、シグナル配列は、配列番号72の配列である。

【0031】

本発明はまた、moFcRH3、そのフラグメントおよびアイソフォームを提供した。保存的アミノ酸置換の存在下または不在下で、細胞質領域は、配列番号81のアミノ酸配列を含み得る。必要に応じて、細胞外ドメインは、保存的アミノ酸置換の存在下もしくは不在下で、または、シグナル配列（例えば、配列番号79の配列）の存在下もしくは不在下で、配列番号80のアミノ酸配列を含む。全長配列は、必要に応じて、保存的アミノ酸置換の存在下もしくは不在下で、またはシグナル配列（例えば、配列番号79の配列）の存在下もしくは不在下で、配列番号78のアミノ酸配列を有する。

【0032】

本発明のFcRHのフラグメント、改変体またはアイソフォームが提供される。これらの用語が機能的な改変体を含むことが理解される。フラグメントは、細胞質領域、細胞外領域、膜貫通領域、または少なくとも10のアミノ酸の任意の部分、または領域もしくは部分の任意の組合せも含み得る。改変体は、アミノ酸置換、欠失および挿入、ならびに翻訳後修飾によって作製される。翻訳後修飾における変化は、タンパク質コアの炭化水素部分またはその任意のフラグメントもしくは誘導体の型または量の変化を含み得る。アミノ酸配列における変化が、対立遺伝子の変化（例えば、遺伝子多型による）として自然に起こり得るかまたは人間の介入（例えば、クローン化されたDNA配列の変異誘発）によって、（例えば、誘導された点、欠失、挿入および置換変異体）作製され得る。これらの修飾は、アミノ酸配列の変化を生じ得るか、サイレントな変異誘発を提供し得るか、制限部位を変更し得るか、または、他の特定の変異誘発を提供し得る。

【0033】

アミノ酸配列修飾体は、3のクラス（置換改変体、挿入改変体または欠失改変体）の1つ以上に分類される。挿入としては、アミノ末端融合および／またはカルボキシル末端融合ならびに、単一または複数のアミノ酸残基の配列内挿入が挙げられる。挿入は、通常、例えば、1～4つの残基のオーダーで、アミノ末端融合またはカルボキシル末端融合の挿

入より小さい挿入である。欠失は、タンパク質配列から1つ以上のアミノ酸残基の除去によって特徴づけられる。代表的に、約2～6つ以内の残基は、タンパク質分子内の任意の1つの部位で欠失される。これらの改変体は通常、タンパク質をコードするDNAのヌクレオチドの部位特異的変異によって調製され、それによって、改変体をコードするDNAを生産し、その後、組換え細胞培養物においてDNAを発現する。既知の配列を有するDNAの予め定められた部位で置換変異を作製するための技術は、周知であり、例えば、M13プライマー変異誘発およびPCR変異誘発が挙げられる。アミノ酸置換は、代表的には1つの残基であるが、異なる位置で多数の置換を含み得る；挿入は、通常、約1～10のアミノ酸残基のオーダーであるが、それより多くであり得る；そして、欠失は、約1～30の残基の範囲であるが、より多くであり得る。欠失または挿入は、好ましくは、隣接する対（すなわち、2つの残基の欠失または2つの残基の挿入）でなされる。置換、欠失、挿入またはこれら任意の組合せが、最終的な構築物に到達するために組合せられ得る。変異誘発は、リーディングフレームから外れて配列を配置してはならず、好ましくは、二次mRNA構造を産生し得る相補領域を作製しない。置換改変体は、少なくとも1つの残基が取り除かれ、そして、異なる残基がその位置に挿入されたものである。この種の置換は、一般に、表1に従ってなされ、そして、保存的な置換と称される。

【0034】

【表1】

| 表 1:    | アミノ酸置換基       |
|---------|---------------|
| もともとの残基 | 例示的な置換基       |
| Ala     | Ser           |
| Arg     | Lys           |
| Asn     | Gln           |
| Asp     | Glu           |
| Cys     | Ser           |
| Gln     | Asn           |
| Glu     | Asp           |
| Gly     | Pro           |
| His     | Gln           |
| Ile     | Leu; Val      |
| Leu     | Ile; Val      |
| Lys     | Arg; Gln      |
| Met     | Leu; Ile      |
| Phe     | Met; Leu; Tyr |
| Ser     | Thr           |
| Thr     | Ser           |
| Trp     | Tyr           |
| Tyr     | Trp; Phe      |
| Val     | Ile; Leu      |

【0035】

機能または免疫学的同一性のかなりの変化は、表1のものより保存的でない置換を選ぶことによって（すなわち、（a）置換の領域のポリペプチド骨格の構造（例えば、シート状構造またはらせん状構造）、（b）標的部位での分子の電荷または疎水性、または（c）側鎖の大きさを維持することに対するそれらの効果の、より有意に異なる残基を選ぶことによって）なされる。一般に、タンパク質特性において最も大きな変化をもたらすと期待される置換は、（a）親水性残基（例えば、セリルまたはスレオニル）が、疎水性の残基（例えば、ロイシル、イソロイシル、フェニルアラニル、バリルまたは、アラニル）と（または、で）置換される置換；（b）システインまたはプロリンが、任意の他の残基と（または、で）置換される置換；（c）電気陽性側鎖（例えば、リジル、アルギニルまたはヒスチジル）を有する残基が、電気陰性残基（例えば、グルタミルまたはアスパルチル）と（または、で）置換される置換；あるいは（d）大きな側鎖を有する残基（例えば、

10

20

30

40

50

フェニルアラニン)が、側鎖を持たない残基(例えば、グリシン)と(または、で)置換される置換、そして、この場合において、(e)硫酸化および/またはグリコシル化部位の数を増やすことによる置換である。

【0036】

置換または欠失の変異誘発は、N-グリコシル化(A s n-X-Th r/S e r)またはO-グリコシル化(S e rまたはTh r)の部位を挿入するために使用され得る。システムまたは他の変化しやすい残基の欠失もまた、望ましくあり得る。潜在的なタンパク質分解部位(例えば、A r g)の欠失または置換は、例えば、塩基性残基のうちの1つを削除することによってか、または、グルタミル残基もしくはヒスチジル残基によって1つを置換することによって達成される。

10

【0037】

特定の翻訳後誘導体化は、発現されたポリペプチド上の組換え宿主細胞の作用の結果である。グルタミル残基およびアスパラギン残基は、しばしば、対応するグルタミル残基およびアスパリル残基に、翻訳後脱アミド化される。あるいは、これらの残基は、弱酸性の状況下で脱アミド化される。他の翻訳後修飾としては、プロリンおよびリジンの水酸化、セリル残基またはトレオニル残基の水酸基のリン酸化、リジン、アルギニン、およびヒスチジン側鎖のO-アミノ基のメチル化(T. E. Creighton, *Proteins: Structure and Molecular Properties*, W. H. Freeman & Co., San Francisco 79-86頁[1983])、N末端アミンのアセチル化、ならびに、いくつかの場合において、C末端のカルボキシルのアミド化が挙げられる。FcRHの修飾体はまた、グリコシル化の修飾体も含み得る。

20

【0038】

全ての変異誘発の現象において、変異の制御の局面が次のタンパク質が所有している機能であると理解される。好ましい変異は、所望の機能を検出可能的に変えないか、または、所望の機能を増すものである。

【0039】

(核酸)

本発明のFcRHをコードする単離された核酸がまた提供される。核酸は、一本鎖または二本鎖であり得、RNAまたはDNAであり得る。より具体的には、本発明は、単離された核酸を提供し、そして、これは、必要に応じて保存的のアミノ酸置換を有する、配列番号1、配列番号21、配列番号2、配列番号3、配列番号22、配列番号4、配列番号5、配列番号23、配列番号24、配列番号25、配列番号26、配列番号27、配列番号28または配列番号6、配列番号70、配列番号73、配列番号74、配列番号76、配列番号77、配列番号78、配列番号80、配列番号81をコードするヌクレオチド配列を含む。必要に応じて、核酸はさらに、シグナル配列(例えば、配列番号29、30、31、32、71、75、79のシグナル配列)をコードする。単離された核酸は、必要に応じて、80、85、90または95%の同一性を有する配列をコードする。より具体的には、本発明は単離された核酸を提供し、そして、これは、配列番号7、配列番号13、配列番号8、配列番号34、配列番号9、配列番号14、配列番号10、配列番号36、配列番号11、配列番号15、配列番号16、配列番号12、配列番号38、配列番号17、配列番号18、配列番号19、配列番号20、配列番号40、配列番号84、配列番号85、配列番号87、配列番号88、配列番号89、配列番号90、配列番号91、配列番号92、配列番号93、配列番号94、配列番号95、配列番号96、配列番号97、配列番号98、配列番号99、配列番号100、配列番号101または配列番号102のヌクレオチド配列を含む。必要に応じて、単離された核酸はさらに、シグナル配列をコードする塩基を含み得、従って、細胞外領域または全長huFcRH1、2、3または6をコードするヌクレオチド配列は、必要に応じて、配列番号33、配列番号35、配列番号37、配列番号39のヌクレオチド配列をさらに含み得る。必要に応じて、moFcRHについて単離された核酸は、シグナル配列(例えば、配列番号101、配列番号97、

30

40

50



配列番号 94、配列番号 91、配列番号 88、配列番号 84 の核酸配列のこれらの部分を含む) もまたコードする核酸配列を含む。

【0040】

好ましくは、全長 F c R H 1 をコードする核酸は、約 1290 塩基を含む。全長 F c R H 2 をコードする核酸は約 1527 塩基を含み、そして、全長 F c R H 3 をコードする核酸は約 2205 塩基を含む。

【0041】

本発明はまた、ストリンジェントな条件下でハイブリダイゼーションプローブにハイブリダイズする配列を含む、単離された核酸を提供し、ここで、ハイブリダイゼーションプローブは、配列番号 7、配列番号 13、配列番号 8、配列番号 34、配列番号 9、配列番号 14、配列番号 10、配列番号 36、配列番号 11、配列番号 15、配列番号 16、配列番号 12、配列番号 38、配列番号 17、配列番号 18、配列番号 19 および配列番号 20、配列番号 40、配列番号 84、配列番号 85、配列番号 87、配列番号 88、配列番号 89、配列番号 90、配列番号 91、配列番号 92、配列番号 93、配列番号 94、配列番号 95、配列番号 96、配列番号 97、配列番号 98、配列番号 99、配列番号 100、配列番号 101 もしくは配列番号 102 のヌクレオチド配列またはいずれかの配列の相補体を含む。

【0042】

ストリンジェントな条件下で、配列番号 7、配列番号 13、配列番号 8、配列番号 34、配列番号 9、配列番号 14、配列番号 10、配列番号 36、配列番号 11、配列番号 15、配列番号 16、配列番号 12、配列番号 38、配列番号 17、配列番号 18、配列番号 19 および配列番号 20、配列番号 40、配列番号 84、配列番号 85、配列番号 87、配列番号 88、配列番号 89、配列番号 90、配列番号 91、配列番号 92、配列番号 93、配列番号 94、配列番号 95、配列番号 96、配列番号 97、配列番号 98、配列番号 99、配列番号 100、配列番号 101 または配列番号 102 の配列を有する核酸にハイブリダイズする一本鎖核酸が、さらに提供される。

【0043】

「ストリンジェントな条件下でハイブリダイズする」または「高度にストリンジェントな条件下でハイブリダイズする」によって、ハイブリダイズする核酸のハイブリダイズする部分(代表的には、少なくとも 15 (例えば、20、25、30 または 50 のヌクレオチド)を含む)が、ストリンジェントな条件下で、所定のヌクレオチド配列の全てまたは部分にハイブリダイズすることを意味する。用語「ハイブリダイゼーション」は、代表的には、少なくとも 2 つの核酸分子(例えば、プライマーまたはプローブと遺伝子との間)の間の配列駆動相互作用を意味する。配列駆動相互作用は、ヌクレオチド特異的な様式で、2 つのヌクレオチドまたはヌクレオチドアナログまたはヌクレオチド誘導体間で起こる相互作用を意味する。例えば、C と相互作用する G、または T と相互作用する A は、配列駆動相互作用である。代表的には、配列駆動相互作用は、ヌクレオチドの Watson-Crick 表面または Hoogsteen 表面で起こる。2 つの核酸のハイブリダイゼーションは、当業者に公知の多くの条件およびパラメータに影響される。例えば、塩濃度、pH および反応温度は全て、2 つの核酸分子がハイブリダイズするかどうかに影響する。通常、ハイブリダイズする核酸のハイブリダイズする部分は、少なくとも 80% (例えば、少なくとも 90%、95% または 98%)、本発明の F c R H をコードする核酸の配列もしくは部分、またはその相補体に同一である。本発明のハイブリダイズする核酸は、例えば、クローニングプローブ、プライマー(例えば、PCR のための)、診断用プローブまたはアンチセンスプローブとして使用され得る。核酸サンプルに対するオリゴヌクレオチドプローブのハイブリダイゼーションは、代表的には、ストリンジェントな条件下で実施される。核酸二重鎖または核酸ハイブリッドの安定性は、融点または、 $T_m$  (プローブが標的 DNA から解離する温度)として表現される。この融点は、必要とされるストリンジェントな条件を規定するのに使用される。プローブに関連し、そして、プローブと同一であるよりむしろ実質的にプローブと同一である配列が同定される場合、この配列は、

特定の塩濃度（例えば、SSCまたはSSPE）で相同なハイブリダイゼーションのみが生じる、最低温度をまず最初に確立するのに有用である。1%のミスマッチが $T_m$ を1℃下降させると推定すると、ハイブリダイゼーション反応の最終的な洗浄の温度はそれに従って漸減される（例えば、プローブと>95%の同一性を有する配列が想定される場合、最終的な洗浄温度は5℃下がる）。実際、 $T_m$ の変化は、1%のミスマッチあたり0.5℃～1.5℃の間であり得る。ストリンジェントな条件は、 $5 \times \text{SSC} / 5 \times \text{デンハート溶液} / 1.0\%$  SDS中68℃でのハイブリダイゼーション、および $0.2 \times \text{SSC} / 0.1\%$  SDS中で室温での洗浄を包含する。中程度にストリンジェントな条件は、 $3 \times \text{SSC}$ 中42℃での洗浄を包含する。塩濃度および温度のパラメータは、プローブと標的核酸との間の同一性の最適レベルを達成するために変化し得る。このような条件を考慮するためのさらなるガイダンスは、当該分野で容易に入手可能であり、例えば、Sambrookら、1989, *Molecular Cloning, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Press, NY; および Ausubelら（編）、1995, *Current Protocols in Molecular Biology*, (John Wiley & Sons, NY) のユニット2.10において入手可能である。

10

#### 【0044】

本発明の核酸は、必要に応じて、直接または間接的に標識される。この種の標識された核酸は、例えば、インサイチュハイブリダイゼーション、FISH、インサイチュPCR およびPRINSを含む種々の診断技術に有用である。両方の方法が、FcrHをコードする核酸配列に相補的な一本鎖核酸プローブの短い配列の調製を包含する。例えば、M. Andreeff および D. Pinkel (1999), *An Introduction to Fluorescent In-Situ Hybridization: Principles and Clinical Applications*, John Wiley & Sons, Ltd; Roche Applied Sciences (2000), *Nonradioactive In Situ Hybridization Application Manual*; Roche Applied Sciences (1999), *PCR Manual*, 第2版（これらはその全体が核酸を用いる方法について援用される）を参照のこと。

20

#### 【0045】

（ベクター、細胞および使用方法）

本発明の核酸を含む発現ベクターがまた提供され、この核酸は、発現制御配列に作動可能に連結されている。多種多様な発現系／調節配列の組合せが、本開示を発現させる際に使用され得る。この種の有用な調節配列としては、例えば、SV40 ウィルス、CMV ウィルス、ワクシニアウィルス、ポリオーマウィルスまたはアデノウィルスの初期または後期プロモーター、lac システム、trp システム、TAC システム、TRC システム、LTR システム、ファージλの主要なオペレーターおよびプロモーター領域、fd 被膜タンパク質の調節領域、3-ホスホグリセリン酸キナーゼまたは他の糖分解酵素のためのプロモーター、酸ホスファターゼ（例えば、Pho5）のプロモーター、メチロトロフの（methylothrophic）酵母のAOX1プロモーター、酵母α-交配因子のプロモーター、および原核生物もしくは真核生物細胞またはそれらのウィルスの遺伝子の発現を制御することが知られている他の配列、ならびにこれらの種々の組合せが挙げられる。

30

40

#### 【0046】

この種の発現ベクターは、真核細胞または原核細胞によって発現されるように設計され得る。本発明のベクターは、このように、原核生物または真核生物の染色体への挿入および発現が可能なDNA分子を提供する。ウィルスベクターまたはレトロウィルスベクターに挿入された遺伝子は、通常、所望の遺伝子生成物の発現を調節するのを補助するためのプロモーターおよび／またはエンハンサーを含む。プロモーターは通常、転写開始部位に関して相対的に固定された位置にある場合に機能するDNAの配列である。プロモーター

50

は、RNAポリメラーゼと転写制御因子との基本的な相互作用のために必要なコアエレメントを含み、上流のエレメントおよび応答エレメントを含み得る。全ての特定の調節エレメントがクローン化され得、特定の細胞型において選択的に発現される発現ベクターを構築するために用いられ得ることが示されている。例えば、膠線維素酸性 (a c e t i c) タンパク質 (G F A P) プロモーターは、膠起源の細胞において選択的に遺伝子を発現するために用いられている。真核生物宿主細胞 (例えば、酵母、真菌、昆虫、植物、動物、ヒトまたは有核細胞) において使用される発現ベクターはまた、mRNA発現に影響を及ぼし得る、転写の終了に必要な配列を含み得る。これらの領域は、組織因子タンパク質をコードするmRNAの未翻訳部分のポリアデニル化セグメントとして転写される。3'の未翻訳領域もまた、転写終結点を含む。転写ユニットがまたポリアデニル化領域を含むことが好ましい。この領域の1つの利点は、転写されたユニットが処理されて、mRNAのように輸送されるという可能性を増やすということである。発現構築物におけるポリアデニル化シグナルの同定および使用は、十分に確立されている。相同なポリアデニル化シグナルがトランスジーン構築物において使用されることが好ましい。特定の転写ユニットにおいて、ポリアデニル化領域は、SV40初期ポリアデニル化シグナルに由来し、約400塩基からなる。転写されたユニットが単独でまたは、構築物からの発現または構築物の安定性を向上させる上記の配列と組合せて他の標準配列を含むことがまた好ましい。

#### 【0047】

本発明はさらに、導入ベクターを提供し、これは細胞に遺伝子を送達するのに用いられる任意のヌクレオチド構築物 (例えば、プラスミド)、または、遺伝子を送達するための一般的なストラテジーの部分として、例えば、組換えレトロウイルスもしくはアデノウイルス (Ramら、Cancer Res. 53:83-88, (1993)) の部分としての任意のヌクレオチド構築物を含む。本明細書中で使用する場合、プラスミドまたはウイルスベクターは、分解せずに細胞に本発明の核酸を輸送する薬剤であって、送達される細胞に遺伝子の発現を得るためのプロモーターを含む。いくつかの実施形態において、DcRHは、ウイルスまたはレトロウイルスのいずれかに由来する。ウイルスベクターとしては、例えば、アデノウイルス、アデノ随伴ウイルス、ヘルペスウイルス、ワクシニアウイルス、ポリオウイルス、エイズウイルス、ニューロン栄養性ウイルス、シンドビスウイルスおよび他のRNAウイルス (HIV骨格を有するウイルスを含む) が挙げられる。ベクターとしての使用に適するようにされた、これらのウイルスの特性を共有する任意のウイルスファミリーもまた好ましい。レトロウイルスとしては、マウスマロニー白血病ウイルス (MMLV)、およびベクターとしてのMMLVの望ましい特性を発現すレトロウイルスが挙げられる。レトロウイルスベクターは、他のウイルスベクターより大きい遺伝子の荷重 (p a y l o a d) (すなわち、トランスジーンまたは標識遺伝子) を運ぶことが可能で、このため、一般的に用いられるベクターである。しかしながら、レトロウイルスベクターは、非増殖細胞では有用でない。アデノウイルスベクターは、比較的安定していて、扱いやすく、高い力価を有し、そして、エアゾール処方で送達され得、非分裂細胞に感染し得る。痘疹ウイルスベクターは大きく、そして、遺伝子を挿入するためのいくつかの部位を有し、これらは耐熱性で、室温で保存され得る。好ましい実施形態は、ウイルス抗原によって誘発される宿主生物体の免疫応答を抑制するように操作された、ウイルスベクターである。

#### 【0048】

ウイルスベクターは、遺伝子を細胞に導入するための化学的方法または物理的方法より高い処理 (遺伝子を導入する能力) 能力を有し得る。代表的には、ウイルスベクターは、非構成的な初期の遺伝子、構成的な後期の遺伝子、RNAポリメラーゼIII転写物、複製およびキャプシド化に必要とされる逆方向末端反復、ならびにウイルスゲノムの転写および複製を調節するためのプロモーターを含む。ベクターとして設計される場合、ウイルスは代表的には、取り除かれた1つ以上の初期の遺伝子を有し、そして、遺伝子または遺伝子/プロモーターカセットは取り除かれたウイルスDNAの代わりにウイルスゲノムに挿入される。この型の構築物は、約8kbまでの外来の遺伝物質を運び得る。取り除かれ

た初期の遺伝子の必須の機能は、代表的に、初期遺伝子のトランス状態での遺伝子産物を発現するように操作されている細胞株によって供給される。

#### 【0049】

レトロウイルスは、Retroviridaeのウイルスファミリーに属し、任意の型、サブファミリー、属または向性を含む、動物ウイルスである。レトロウイルスベクターは、一般に、Verma, I. M., Retroviral vectors for gene transfer (Microbiology-1985, American Society for Microbiology, 229-232頁, Washington, (1985) (本明細書中に援用される))に記載されている。遺伝子治療のためのレトロウイルスベクターの使用法の例は、米国特許第4,868,116号および同第4,980,286号;PCT出願WO 90/02806およびWO 89/07136;ならびにMulligan, (Science 260:926-932 (1993));に記載されている(これらの教示は本明細書中に参考として援用される)。レトロウイルスは、本質的に、その核酸積荷(cargo)封入パッケージである。核酸積荷は、それにと共にパッケージングシグナルを運び、このシグナルは、複製された娘分子がパッケージ皮膜内に効率的に封入されることを確実にする。パッケージングシグナルに加えて、複製されたウイルスの複製およびパッケージングに必要な、シス形態の多数の分子が存在する。代表的には、レトロウイルスのゲノムは、タンパク質皮膜を構成するのに関与する、gag遺伝子、pol遺伝子、およびenv遺伝子を含む。標的細胞へ移入される外来DNAによって置き換えられるのは、代表的にはgag、polおよびenv遺伝子である。レトロウイルスベクターは代表的には、パッケージ皮膜への組み込みに必要とされるパッケージングシグナル、gag転写ユニットの開始を知らせる配列、逆転写のために必要なエレメント(逆転写のtRNAプライマーを結合するプライマー結合部位を含む)、DNA合成の間にRNA鎖の切り替えを導く末端反復配列、DNA合成の第二鎖の合成のための開始部位として機能するプリンリッチな配列5'~3'LTR、および、DNA状態のレトロウイルスを宿主ゲノムに挿入し得るLTRの末端の近くの特定の配列を含む。gag遺伝子、pol遺伝子およびenv遺伝子の除去は、約8kbの外来配列がウイルスゲノムに挿入されて、逆転写され、複製の際に、新しいレトロウイルス粒子に封入される。核酸のこの量は、各転写物のサイズに依存して、1つ~多くの遺伝子を送達するのに十分である。インサートに、他の遺伝子と共に、ポジティブまたはネガティブな選択マーカーを含むことが好ましい。

#### 【0050】

大部分のレトロウイルスベクターの複製機構およびパッケージングタンパク質(gag、polおよびenv)が除去されているので、ベクターは代表的には、これらをパッケージング細胞株に入れることによって作製される。パッケージング細胞株は、複製およびパッケージング機構を含むが、パッケージングシグナルのいずれかを欠いているレトロウイルスでトランスフェクトされたかまたは形質転換されている細胞株である。選択されたDNAを有するベクターがこれらの細胞株にトランスフェクトされる場合、シスで供給される機構によって、ヘルパー細胞によって、目的の遺伝子を含むベクターが複製され、新しいレトロウイルス粒子に封入される。必要なシグナルを欠いているので、機構のためのゲノムは封入されない。

#### 【0051】

複製に欠陥があるアデノウイルスの構築物が記載されている(Berknerら、J. Virology 61:1213-1220 (1987);Massieら、Mol. Cell. Biol. 6:2872-2883 (1986);Haj-Ahmadら、J. Virology 57:267-274 (1986);Davidsonら、J. Virology 61:1226-1239 (1987);Zhang, Generation and identification of recombinant adenovirus by liposome-mediated transfection and PCR analysis, BioTechniques 15:868

ー 8 7 2 ( 1 9 9 3 ) ) 。ベクターとしてのこれらのウイルスの使用の利点は、それらが最初に感染した細胞内では複製し得るが、新規の感染性ウイルス粒子を形成し得ないため、他の細胞型に広がり得る程度までは制限される。組換えアデノウイルスは、気道上皮、肝細胞、脈管内皮、中枢神経系実質および多くの他の組織部位にインビボで直接送達された後、高効率の遺伝子移送を達成することが示されている (Morsy, J. Clin. Invest. 92:1580-1586 (1993); Kirshenbaum, J. Clin. Invest. 92:381-387 (1993); Roessler, J. Clin. Invest. 92:1085-1092 (1993); Moullier, Nature Genetics 4:154-159 (1993); La Saille, Science 259:988-990 (1993); Gomez-Foix, J. Biol. Chem. 267:25129-25134 (1992); Rich, Human Gene Therapy 4:461-476 (1993); Zabner, Nature Genetics 6:75-83 (1994); Guzman, Circulation Research 73:1201-1207 (1993); Bout, Human Gene Therapy 5:3-10 (1994); Zabner, Cell 75:207-216 (1993); Caillaud, Eur. J. Neuroscience 5:1287-1291 (1993); および Ragot, J. Gen. Virology 74:501-507 (1993) ) 。組換えアデノウイルスは、特異的な細胞表面レセプターに結合することによって遺伝子移入を達成し、その後、野生型または複製に欠陥があるアデノウイルスと同じ様式で、ウイルスがレセプター媒介性のエンドサイトーシスにより内在化される (Chardonnet および Dales, Virology 40:462-477 (1970); Brown および Burlingham, J. Virology 12:386-396 (1973); Svensson および Persson, J. Virology 55:442-449 (1985); Sethら, J. Virol. 51:650-655 (1984); Sethら, Mol. Cell. Biol. 4:1528-1533 (1984); Vargara, J. Virology 65:6061-6070 (1991); Wickhamら, Cell 73:309-319 (1993) ) 。

#### 【0052】

ウイルスベクターは、E1 遺伝子を取り除かれているアデノウイルスに基づくベクターであり得、これらのビリオンは、細胞株 (例えば、ヒト 293 細胞株) において作製される。別の好ましい実施形態において、E1 遺伝子および E3 遺伝子の両方が、アデノウイルスゲノムから除去される。

#### 【0053】

別の種類のウイルスベクターは、アデノ随伴ウイルス (AAV) に基づく。多くの細胞型に感染し得、ヒトに対して非病原性であるので、この不完全なパーボウイルスは好ましいベクターである。AAV 型ベクターは、約 4~5 kb を輸送し得、野生型の AAV は、19 番染色体に安定して挿入することが知られている。この部位特異的組込み特性を含むベクターが好ましい。この種のベクターの特に好ましい例は Avigen、San Francisco、CA によって生産される P4.1 C ベクターである。これは、単純疱疹ウイルスチミジンキナーゼ遺伝子 (HSV-tk) および/または標識遺伝子 (例えば、緑色蛍光タンパク質 (GFP) をコードする遺伝子) を含み得る。

#### 【0054】

別の種類の AAV ウイルスにおいて、AAV は、異種遺伝子に作動可能に連結されている細胞特異的発現を指向するプロモーターを含む少なくとも 1 つのカセットに隣接する、1 対の逆方向末端反復 (ITR) を含む。この文脈において、異種は、AAV または B19 パーボウイルスに対してネイティブでない任意のヌクレオチド配列または遺伝子を指す。

#### 【0055】

代表的には、AAV および B19 コード領域は欠失しており、安全な、非細胞障害性の

ベクターを生じる。ΔΔV ITRまたはその修飾体は、感染性および部位特異的組込みを付与するが、細胞毒性でなく、そして、このプロモーターは、細胞特異的発現を導く。米国特許第6, 261, 834号は、ΔΔVベクターに関する材料について、本明細書中に参考として援用される。

#### 【0056】

大きなヒトの単純疱疹ウイルスを用いる分子遺伝学実験は、大きな異種DNAフラグメントがクローン化され得、増殖し得、そして、ヘルペスウイルスでの感染に寛容な細胞において確立され得る手段を提供している (Sunら、Nature genetics 8:33-41, 1994; CotterおよびRobertson, Curr Opin Mol Ther 5:633-644, 1999)。この大きなDNAウイルス (単純疱疹ウイルス (HSV) およびEpstein-Barrウイルス (EBV)) は、特定の細胞に、ヒトの異種DNAのフラグメント (150 kb以上) を送達する能力を有する。EBV組換え体は、エピソームDNAとして感染されたB細胞のDNAの大きな部分を維持し得る。個々のクローンは、遺伝的に安定と見られる330 kbまでのヒトゲノムのインサートを運んだ。これらのエピソームの維持は、EBVでの感染の間に構成的に発現される、特異的なEBV核タンパク質 (EBNA1) を必要とする。さらに、これらのベクターはトランスフェクションに用いられ得、ここで、大量のタンパク質がインビボで一過性に発生し得る。ヘルペスウイルスアンプリコンシステムはまた、220 kb以上のDNA片を封入して、エピソームとして、DNAを安定に維持し得る細胞を感染するために用いられる。他の有用なシステムとしては、例えば、複製型痘疹ウイルスベクター、宿主を制限された非複製型痘疹ウイルスベクターが挙げられる。

#### 【0057】

本発明はまた、本発明のベクターを含む単離された細胞を提供する。単離された細胞は、真核生物細胞または原核生物細胞のいずれか (例えば、E. coli、Pseudomonas、Bacillus、Streptomyces) ; 酵母のような菌類 (Saccharomyces およびメチロトロフの酵母 (例えば、Pichia、Candida、Hansenula およびTorulopsis)) ; および、動物性細胞 (例えば、CHO細胞、R1.1細胞、B-W細胞およびLM細胞)、アフリカミドリザル腎臓細胞 (例えば、COS-1、COS-7、BSC1、BSC40 およびBMT10)、昆虫細胞 (例えば、Sf9) およびヒト細胞および植物細胞) であり得る。

#### 【0058】

FcRHまたはそのフラグメントもしくは改変体の作製方法もまた提供され、この方法は、FcRHの発現を許容する条件下で、本発明のベクターを含む細胞を培養する工程を包含する。この方法は、FcRH、フラグメントまたは改変体をコードする外因性核酸を含む細胞を培養する工程であって、この外因性核酸は、発現制御配列に作動可能に連結されており、この培養条件は発現制御配列の制御下でFcRH、フラグメントまたは改変体の発現を許容する、工程；培養細胞から培地を回収する工程、および、細胞または培養培地からFcRH、フラグメントまたは改変体を単離する工程、を包含する。必要に応じて、外来性の核酸は、配列番号7、配列番号13、配列番号8、配列番号34、配列番号9、配列番号14、配列番号10、配列番号36、配列番号11、配列番号15、配列番号16、配列番号12、配列番号38、配列番号17、配列番号18、配列番号19および配列番号20、配列番号40、配列番号84、配列番号85、配列番号87、配列番号88、配列番号89、配列番号90、配列番号91、配列番号92、配列番号93、配列番号94、配列番号95、配列番号96、配列番号97、配列番号98、配列番号99、配列番号100、配列番号101もしくは配列番号102またはその組合せのヌクレオチド配列である。必要に応じて、外来性の核酸は、シグナル配列をコードするヌクレオチド配列をさらに含む。組換え方法において、細胞は、任意の公知の宿主細胞であって、これらには、例えば、原核生物細胞または真核生物細胞が挙げられる。一般にプラスミドまたは他のベクターで、細胞に送達される核酸は、代表的に、発現制御システムを含む。例えば、ウイルスおよびレトロウイルスのシステム中の挿入された遺伝子は、通常、プロモータ

ーおよび／またはエンハンサーを含み、所望の遺伝子産物の発現を制御するのを補助する。

#### 【0059】

分子生物学の当業者は、多種多様な発現系が本発明の方法において使用するための組換えFcRHポリペプチド（ならびに、治療活性を有するフラグメント、融合タンパク質およびアミノ酸配列改変体）を作製するために使用され得ることを理解する。このように、FcRHは、原核生物宿主細胞（例えば、大腸菌）または真核生物宿主細胞（例えば、*Saccharomyces cerevisiae*）、昆虫細胞（例えば、Sf9細胞）、または哺乳動物細胞（例えば、CHO細胞、COS-1、NIH 3T3またはHeLa細胞）を使用して作製され得る。これらの細胞は、例えば、American Type Culture Collection, Rockville, MDから市販されている（また、F. Ausubelら、*Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, New York, NY, 1998も参照のこと）。形質転換の方法および発現ベクターの選択は、選択される宿主系に依存する。形質転換およびトランスフェクションの方法は、例えば、Ausubelら、前出に記載され、発現ベクターは、多数の当該分野で公知の例から選択される。

10

#### 【0060】

FcRHをコードする核酸配列は、プラスミドまたは他のベクターに導入され、次いで、生きた細胞を形質転換するために用いられる。cDNAが、完全なFcRHのコード配列、FcRHコード配列のフラグメント、FcRHコード配列のアミノ酸改変体、または、発現プラスミドに正しい方向で挿入される前述の融合タンパク質を含む構築物が、タンパク質発現のために用いられ得る。場合によっては、例えば、誘導可能であるか組織特異的プロモーターの制御下のFcRHコード配列を発現することが、望ましくあり得る。

20

#### 【0061】

真核生物発現系は、発現されたタンパク質に適切な翻訳後修飾を可能にする。このように、真核生物発現系、より好ましくは、哺乳動物発現系は、天然に発現されるFcRHと同等のグリコシル化パターンを可能にする。真核生物発現プラスミドの一過性のトランスフェクションは、トランスフェクトされる宿主細胞によるFcRHの一過性の産生を可能にする。FcRHはまた、安定にトランスフェクトされた哺乳動物細胞株によって産生され得る。哺乳動物細胞の安定したトランスフェクションに適している多くのベクターは、一般に入手可能であり（例えば、Pouwelsら、*Cloning Vectors. A Laboratory Manual*, 1985, Supp. 1987を参照のこと）、この種の細胞株を構築する方法もまた公開されている（例えば、F. Ausubelら、*Current Protocols in Molecular Biology*, John Wiley & Sons, New York, NY, 1998を参照のこと）。別の好ましい真核生物発現系は、例えば、ベクターpBacPAK9（Clontech (Palo Alto, CA) から入手可能）を使用する、バキュロウイルス系である。所望される場合、この系は、他のタンパク質発現技術（例えば、Evanら（*Mol. Cell Biol.* 5:3610-3616, 1985）によって記載されているmycタグアプローチ、または、例えばヘマグルチニン（HA）タグを用いる類似したタグ化アプローチ）と組み合わせて用いられ得る。

30

40

#### 【0062】

一旦、組換えタンパク質が発現されると、これは、細胞溶解、その後のタンパク質精製技術（例えば、アフィニティークロマトグラフィー）によって発現細胞から単離され得る。この例において、当該分野で周知の方法によって作製され得るFcRHと特異的に結合する抗体が、カラムに取り付けられ、FcRHを単離するのに用いられ得る。一旦単離されると、組換えタンパク質は、所望される場合、例えば、高速液体クロマトグラフィー（HPLC；例えば、Fisher, Laboratory Techniques In Biochemistry And Molecular Biology, Workお

50

よび Burdon 編, Elsevier, 1980 を参照のこと) によって、さらに精製され得る。

#### 【0063】

##### (抗体)

本発明はまた、精製抗体またはその免疫学的フラグメントを提供し、この抗体またはそのフラグメントは FcRH と選択的に結合する。本明細書中で使用される場合、「抗体」は、任意のクラスの完全免疫グロブリン (すなわち、インタクトな抗体) を包含するが、これらに限定されない。ネイティブな抗体は、通常、2つの同一の軽(L)鎖と2つの同一の重(H)鎖から構成される、ヘテロ四量体糖タンパク質である。代表的には、各軽鎖が、1つの共有ジスルフィド結合によって重鎖に連結され、一方で、ジスルフィド結合の数は、異なる免疫グロブリンアイソタイプの重鎖間で変化する。重鎖および軽鎖の各々はまた、規則的に間隔を置かれた鎖間ジスルフィド架橋を有する。各重鎖は、1つの末端で、可変ドメイン(V(H))と、その後続く多くの定常ドメインを有する。各軽鎖は、1端に可変ドメイン(V(L))を、その他の端に、定常ドメインを有する；軽鎖の定常ドメインは、重鎖の第1の定常ドメインと整列され、そして、軽鎖可変ドメインは重鎖の可変ドメインと整列される。特定のアミノ酸残基は、軽鎖可変ドメインと重鎖可変ドメインとの間の接点を形成すると考えられている。任意の脊椎動物種由来の抗体の軽鎖は、その定常ドメインのアミノ酸配列に基づいて、 $\kappa$  (k) および  $\lambda$  (l) と呼ばれる2つの明らかに異なる型のうちの1つに割り当てられ得る。それらの重鎖の定常ドメインのアミノ酸配列に依存して、免疫グロブリンは、異なるクラスに割り当てられ得る。免疫グロブリンの5つの主要なクラス(IgA、IgD、IgE、IgGおよびIgM)が存在し、これらのいくつかは、サブクラス(アイソタイプ)(例えば、IgG-1、IgG-2、IgG-3およびIgG-4；IgA-1およびIgA-2)に、さらに分けられ得る。免疫グロブリンの異なるクラスに対応する重鎖定常ドメインは、それぞれ、 $\alpha$ 、 $\delta$ 、 $\epsilon$ 、 $\gamma$  および  $\mu$  と呼ばれている。

#### 【0064】

用語「可変」は、抗体の中の配列において異なり、その特定の抗原について、各特定の抗体への結合および特異性において使用される、可変ドメインの一定部分を記載するために、本願明細書において使われる。しかしながら、可変性は通常、抗体の可変ドメインに、均一に分布されない。可変性は、代表的に、軽鎖可変ドメインおよび重鎖可変ドメインの両方における、相補性決定領域(CDR)または超可変領域と呼ばれる3つのセグメントに、集中している。可変ドメインのより高度に保存された部分はフレームワーク(FR)と呼ばれる。ネイティブの重鎖および軽鎖の可変ドメインは、各々、広くbシート構造を取り入れ、ループ接続を形成する3つのCDRによって接続され、場合によってはbシート構造を形成する4つのFR領域を含む。各鎖のCDRは、FR領域の近く一緒に保たれ、他の鎖からのCDRは、抗体の抗原結合部位の形成に寄与する(Kabat E. A. ら、「Sequences of Proteins of Immunological Interest」National Institutes of Health, Bethesda, Md. (1987))。定常ドメインは、抗原に対する抗体の結合に、直接関与しないが、種々のエフェクター機能(例えば、抗体依存性の細胞毒性における抗体の関与)を呈する。

#### 【0065】

用語「抗体またはそのフラグメント」はまた、二重抗原もしくは多重抗原またはエピートブ特異性を有するキメラ抗体およびハイブリッド抗体、ならびにフラグメント(例えば、F(ab')<sub>2</sub>、Fab'、Fabなど(ハイブリッドフラグメントを含む))を包含し得る。このように、それらの特定の抗原に結合する能力を保持する抗体のフラグメントが、提供される。例えば、FcRH結合活性を維持する抗体のフラグメントは、用語「抗体またはそのフラグメント」の意味の範囲内に含まれる。この種の抗体およびフラグメントは、当該分野で公知技術の技術によって作製され得、実施例に示される方法ならびに、抗体を産生する一般的な方法、ならびに特異性および活性について抗体をスクリーニング



する一般的な方法に従って、特異性および活性についてスクリーニングされ得る (Harlow および Lane, *Antibodies, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Publications, New York, (1988) を参照のこと)。

【0066】

また、「抗体またはそのフラグメント」の意味に含まれるのは、例えば、米国特許第 4,704,692 号 (本明細書中に参考として援用される) に記載されているような、抗体フラグメントと抗原結合タンパク質との結合体 (単鎖抗体) である。

【0067】

1つの実施形態において、抗体は、モノクローナル抗体である。本明細書中で使用される場合、用語「モノクローナル抗体」は、抗体の実質的に均質な集団から得られた抗体をいう (すなわち、集団を含む個々の抗体は、少量で存在し得る天然に存在する変異の可能性を除いて、同一である)。本明細書中におけるモノクローナル抗体は、具体的には、重鎖および／または軽鎖の部分が、特定の種由来の抗体の対応する配列、または、特定の抗体クラスもしくはサブクラスに属する配列と同一であるか、または、相同である一方で、鎖の残りは、別の種由来であるか、または別の抗体クラスもしくはサブクラスに属する抗体の対応する配列と同一であるかまたは相同である、「キメラ」抗体、ならびに、これらが所望の活性を示す限りは、このような抗体のフラグメントを含む (米国特許第 4,816,567 号、および、Morrissonら、*Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 81:6851-6855 (1984) を参照のこと)。

【0068】

本発明のモノクローナル抗体は、ハイブリドーマ法 (例えば、Kohler および Milstein, *Nature*, 256:495 (1975) または Harlow および Lane, *Antibodies, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Publications, New York, (1988) によって記載されているもの) を使用して調製され得る。ハイブリドーマ法において、マウスまたは他の適当な宿主動物は、代表的には、免疫剤で免疫されて、免疫剤に特異的に結合する抗体を生じるかまたは生じ得るリンパ球を誘発する。あるいは、リンパ球は、インビトロで免疫され得る。好ましくは、免疫剤は、FcRH を含む。従来、モノクローナル抗体の産生は、免疫原としての使用のための精製されたタンパク質またはペプチドの入手可能性に依存していた。より近年、DNA ベースの免疫は、強い免疫応答を誘発して、モノクローナル抗体を産生する方法としての将来性を示した。このアプローチでは、DNA ベースの免疫が用いられ得、一部の FcRH (好ましくは N 末端領域または C 末端領域) をコードする DNA は、当該分野で公知の方法に従って宿主動物に注射される。

【0069】

一般に、ヒト起源の細胞が所望される場合、いずれかの末梢血リンパ球 (「PBL」) もモノクローナル抗体を産生する方法で用いられるか、または、ヒト以外の哺乳動物の供給源が所望される場合、脾臓細胞またはリンパ節細胞が用いられる。次いで、リンパ球は、適切な融合剤 (例えば、ポリエチレングリコール) を用いて、不死化細胞株と融合してハイブリドーマを形成する (Goding, 「*Monoclonal Antibody: Principles and Practice*」 Academic Press, (1986) 59-103 頁)。不死化細胞株は通常、形質転換された哺乳動物細胞であり、マウス、ウシ、ウマ、およびヒト起源の骨髄細胞を含む。通常、ラットまたはマウスの骨髄腫細胞株が使用される。ハイブリドーマ細胞は、好ましくは、融合していない、不死化細胞の増殖または生存を阻害する 1 つ以上の物質を含む、適切な培養培地中で培養され得る。例えば、親の細胞が酵素ヒポキサンチン グアニン ホスホリボシル転移酵素 (HGPRT または HPR T) を欠いている場合、ハイブリドーマのための培養培地は、代表的にはヒポキサンチン、アミノプテリン およびチミジンを含み (「HAT 培地」)、これらの物質は、HGPRT 欠失細胞の増殖を防止する。

【0070】

好ましい不死化細胞株はまた、効率的に融合し、選択された抗体産生細胞による抗体の安定で高レベルな発現を支持する細胞株であり、そして、HAT培地のような培地に感受性である。より好ましい不死化細胞株は、例えば、Salk Institute Cell Distribution Center、San Diego、Calif. および American Type Culture Collection (Rockville, Md) から得られ得る、マウス骨髓腫細胞株である。ヒト骨髓腫細胞株およびマウス-ヒトヘテロ骨髓腫細胞株がまた、ヒトモノクローナル抗体の産生について記載されている (Kozbor, J. Immunol., 133:3001 (1984); Brodeurら、「Monoclonal Antibody Production Techniques and Applications」Marcel Dekker, Inc., New York, (1987) 51-63頁)。

10

#### 【0071】

次いで、ハイブリドーマ細胞が培養される培養培地は、FcRHに対するモノクローナル抗体の存在についてアッセイされ得る。好ましくは、ハイブリドーマ細胞によって産生されるモノクローナル抗体の結合特異性は、免疫沈降によって、またはインビトロ結合アッセイ (例えば、ラジオイムノアッセイ (RIA) または酵素連結イムノソルベントアッセイ (ELISA)) によって測定される。この種の技術およびアッセイは、当該分野において公知であり、さらに Harlow および Lane 「Antibodies, A Laboratory Manual」Cold Spring Harbor Publications, New York, (1988) に記載されている。

20

#### 【0072】

所望のハイブリドーマ細胞が同定された後、クローンは限界希釈または FACS ソーティング手順によってサブクローニングされ得、標準的な方法によって増殖され得る。この目的に適切な培養培地としては、例えば、ダルベッコ改変イーグル培地および RPMI-1640 培地が挙げられる。あるいは、ハイブリドーマ細胞は、哺乳動物の腹水としてインビボで増殖され得る。

#### 【0073】

サブクローンによって分泌されるモノクローナル抗体は、従来の免疫グロブリン精製手順 (例えば、プロテイン A-セファロース、ヒドロキシルアパタイトクロマトグラフィ、ゲル電気泳動、透析またはアフィニティクロマトグラフィ) によって、培養培地または腹水から単離または精製され得る。

30

#### 【0074】

モノクローナル抗体はまた、組換え DNA 方法 (例えば、米国特許第 4, 816, 567 号に記載されているもの) によって作製され得る。本発明のモノクローナル抗体をコードする DNA は、容易に単離され得、そして、従来の手順を使用して (例えば、マウス抗体の重鎖および軽鎖をコードする遺伝子に選択的に結合し得るヌクレオチドプローブを用いて) 配列決定され得る。本発明のハイブリドーマ細胞は、この種の DNA の好ましい供給源として役立つ。一旦単離されると、DNA は発現ベクターに入れられ得、次いで、通常は免疫グロブリンタンパク質を産生しない宿主細胞 (例えば、サルの COS 細胞、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞、形質細胞腫細胞または骨髓腫細胞) にトランスフェクトされ、組換え宿主細胞のモノクローナル抗体の合成を得る。DNA はまた、例えば、類似するマウス配列 (米国特許第 4, 816, 567 号) の代わりにヒト重鎖および軽鎖定常ドメインについてのコード配列を置換することによってか、または非免疫グロブリンポリペプチドについてのコード配列全てまたは一部の免疫グロブリンコード配列に共有結合することによって、修飾され得る。この種の非免疫グロブリンポリペプチドは、本発明の抗体の定常ドメインと置換され得るか、または FcRH に対する特異性を有する 1 つの抗原結合部位および異なる抗原に対する特異性を有する他の抗原結合部位を含むキメラ二価抗体を作成するために、本発明の抗体の 1 つの抗原結合部位の可変ドメインと置換され得る。

40

#### 【0075】

50

インビトロ法はまた、単価抗体を調製するのに適している。そのフラグメント（特に、F a bフラグメント）を産生するための抗体の消化は、当該分野で公知の慣習的な技術を使用して達成され得る。例えば、消化は、パパインを使用して実行され得る。パパイン消化の実施例は、1994年12月22日に公開されたWO 94/29348、米国特許第4,342,566号およびHarlow and Lane, Antibodies, A Laboratory Manual, Cold Spring Harbor Publications, New York, (1988)に記載されている。抗体のパパイン消化は、代表的には、2つ同一の抗原結合フラグメント（F a bフラグメントと呼ばれ、各々が単一の抗原結合部位および残余のF cフラグメントを有する）を生じる。ペプシン処理により、2つの抗原結合部位を有するフラグメント（F (a b')<sub>2</sub>と呼ばれる）を得、なお抗原を架橋し得る。

10

#### 【0076】

抗体消化において産生されるF a bフラグメントはまた、軽鎖の定常ドメインおよび重鎖の第1の定常ドメインを含む。F a b'フラグメントは、抗体ヒンジ領域からの1つ以上のシステインを含む重鎖領域のカルボキシ末端での2〜3の残基の追加の分だけ、F a bフラグメントと異なる。F (a b')<sub>2</sub>フラグメントは、ヒンジ領域でのジスルフィド架橋によって連結されている2つのF a b'フラグメントを含む二価フラグメントである。F a b'-SHは、本明細書において、定常ドメインのシステイン残基が遊離チオール基を有するF a b'を指す省略語である。抗体フラグメントは、最初はF a b'フラグメントの対として産生され、このフラグメントは、それら間のヒンジシステインを有する。抗体フラグメントの他の化学カップリングもまた、公知である。

20

#### 【0077】

抗体の単離された免疫原性上特異的なエピトープまたはフラグメントがまた、提供される。抗体の特定の免疫原性エピトープは、分子の化学的または機械的な破壊によって、完全抗体から単離され得る。このように得られる精製フラグメントは、本明細書中に教示される方法によって、それらの免疫原性および特性を測定するために試験され得る。抗体の免疫反応性エピトープはまた、直接合成され得る。免疫反応性フラグメントは、抗体アミノ酸配列に由来する少なくとも約2〜5の連続的なアミノ酸のアミノ酸配列として定義される。

#### 【0078】

本発明の抗体を含むタンパク質を生産する1つの方法は、タンパク質化学技術によって2つ以上のペプチドまたはポリペプチドを結合することである。例えば、ペプチドまたはポリペプチドは、Fmoc（9-フルオレニルメチルオキシカルボニル）またはBoc（tert-ブチルカルボニル）化学のいずれかを使用する、現在利用可能研究所の装置を使用して、化学的に合成され得る。（Applied Biosystems, Inc., Foster City, CA）。当業者は、本発明の抗体に対応するペプチドまたはポリペプチドが、例えば、標準の化学反応によって合成され得ることを容易に理解し得る。例えば、ペプチドまたはポリペプチドは、合成され得、その合成樹脂から切断され得ないのに対し、抗体の他のフラグメントは、合成され、その後、樹脂から切断され得、これにより他のフラグメントに機能的にブロックされる末端基を露出させる。ペプチド縮合反応によって、これらの2つのフラグメントはそれぞれ、それらのカルボキシル末端およびアミン末端でのペプチド結合を介して共有結合され得、抗体またはそのフラグメントを形成する（Grant GA (1992) Synthetic Peptides: A User Guide, W. H. Freeman and Co., N. Y. (1992) ; Bodansky MおよびTrost B. 編 (1993) Principles of Peptide Synthesis, Springer-Verlag Inc., NY）。あるいは、ペプチドまたはポリペプチドは、上記のようにインビボで独立して合成され得る。一旦単離されると、これらの独立したペプチドまたはポリペプチドは、類似したペプチド縮合反応を介して抗体またはそのフラグメントを形成するように連結され得る。

30

40

50

## 【0079】

例えば、クローニングされたかまたは合成されたペプチドセグメントの酵素的連結は、比較的短いペプチドフラグメントが、より大きなペプチドフラグメント、ポリペプチドブチドまたはタンパク質ドメイン全体に結合されることを可能にする (Abrahmsen 1ら、*Biochemistry*, 30:4151 (1991))。あるいは、合成ペプチドのネイティブな化学連結は、より短いペプチドフラグメントから、大きなペプチドまたはポリペプチドを合成的に構築するために利用され得る。この方法は、二工程化学反応からなる (Dawsonら、*Synthesis of Proteins by Native Chemical Ligation*, *Science*, 266:776-779 (1994))。第1の工程は、最初の共有結合生成物としてチオエステル連結中間体を与えるための、アミノ末端Cys残基を含む別の保護されていないペプチドセグメントを有する保護されていない合成ペプチド- $\alpha$ -チオエステルの化学選択的な反応である。反応条件の変化なしで、この中間体は、自然な急速な分子内反応を受け、連結部位でネイティブなペプチド結合を形成する。タンパク質分子の全合成へのこのネイティブ化学連結法の適用は、ヒトインターロイキン8 (IL-8) の調製によって例示される (Baggiolini Mら、(1992) *FEBS Lett.* 307:97-101; Clark-Lewis 1ら、*J. Biol. Chem.*, 269:16075 (1994); Clark-Lewis 1ら、*Biochemistry*, 30:3128 (1991); Rajarathnam Kら、*Biochemistry* 33:6623-30 (1994))。

10

20

## 【0080】

あるいは、化学連結の結果として、ペプチドセグメントの間で形成される結合が不自然な (非ペプチド) 結合 (Schnolzer, Mら、*Science*, 256:221 (1992)) である場合、保護されていないペプチドセグメントは化学的に連結され得る。この技術は、タンパク質ドメインのアナログの合成ならびに完全な生物学的活性を有する比較的純粋なタンパク質の大規模合成に用いられている (deLisle Milton RCら、*Techniques in Protein Chemistry IV*, Academic Press, New York, 257-267頁 (1992))。

## 【0081】

本発明はまた、生物活性を有する抗体のフラグメントを提供する。本発明のポリペプチドフラグメントは、そのポリペプチドフラグメントを生産し得る発現系 (例えば、アデノウイルスまたはバキュロウイルス発現系) にポリペプチドブチドをコードする核酸をクローニングすることによって得られる組換えタンパク質であり得る。例えば、FcRHを有する抗体の相互作用に関する生物学的効果を生じ得る特定のハイブリドーマから、抗体の活性なドメインを決定し得る。例えば、抗体の活性または結合特異性または親和性のいずれにも寄与しないことが見出されたアミノ酸は、それぞれの活性を損なうことなく欠失され得る。

30

## 【0082】

例えば、アミノ末端またはカルボキシ末端のアミノ酸は、ネイティブまたは修飾された非免疫グロブリン分子または免疫グロブリン分子のいずれかから除去され得、それぞれの活性が多くの利用可能なアッセイのうちの1つでアッセイされ得る。別の例において、抗体のフラグメントは、少なくとも1つのアミノ酸が特定の位置で天然に存在するアミノ酸と置換された、修正された抗体を含み得、そして、アミノ末端またはカルボキシ末端のいずれかのアミノ酸の部分 (または抗体の内部領域さえ) は、ポリペプチドフラグメントまたは他の部分 (例えば、ビオチン) と置きかえられ、そして、これは修飾された抗体の精製を容易にし得る。例えば、コード領域の発現がハイブリッドポリペプチドを生じるように、発現ベクターに2つのポリペプチドフラグメントをコードするそれぞれの核酸をクローニングする、いずれかのペプチド化学によって、修飾された抗体は、マルトース結合タンパク質に融合され得る。ハイブリッドポリペプチドは、アミロースアフィニティカラム

40

50

上を通過させることによってアフィニティ精製され得、次いで、修飾された抗体レセプターが特定のプロテアーゼ因子 Xa でハイブリッドポリペプチドを切断することによって、マルトース結合領域から切り離され得る（例えば、New England Biolabs Product Catalog, 1996, pg. 164. を参照のこと）。類似した精製手順は、同様にハイブリッドタンパク質を真核生物細胞から単離することに利用できる。

#### 【0083】

他の配列に結合されているようにいまいと、フラグメントはまた、挿入、欠失、置換または、特定の領域もしくは特定のアミノ酸残基の他の選択された修飾を含み得るが、フラグメントの活性は有意に変えられないか、または修飾されていない抗体または抗体フラグメントと比較して損なわれない。これらの修飾は、例えば、ジスルフィド結合し得るアミノ酸を取り除くかまたは追加するため、生物の寿命を延ばすため、その分泌特性を変更するため、などのために、いくらかのさらなる特性を提供し得る。いずれの場合でも、フラグメントは生理活性特性（例えば、結合活性、結合ドメインでの結合の調節、など）を所有しなければならない。抗体の機能領域または活性領域は、タンパク質の特定の領域の変異誘発によって識別され得、その後、発現されたポリペプチドの発現および試験される。この種の方法は、当業者にとって容易に明らかで、抗原をコードする核酸の部位特異的な変異誘発を含み得る（Zoller MJら、Nucleic Acids Res. 10:6487-500 (1982)）。

#### 【0084】

本明細書中で使用される場合、句「特定の結合」または「選択的な結合」は、タンパク質および他の生物学的物質の異種の集団中の FcRH の存在に決定的な結合反応を指す。このように、指定された状況下で、本発明の抗体またはそのフラグメントは、特定の FcRH（例えば、ヒト FcRH 1 またはその任意の改変体）、そのフラグメントまたは改変体と結合し、被験体に存在する他のタンパク質（例えば、ヒト FcRH 2、3、4、5 または 6）に有意な量で結合しない。本発明の結合の欠如は、1.5 倍未満のバックグラウンド（すなわち、非特異的結合レベルまたはわずかに非特異的結合レベルを上回るレベル）である結合であると考えられる。

#### 【0085】

このような条件下での抗体への選択的な結合は、特定のタンパク質、改変体またはフラグメントに対するその特異性について選択される抗体を必要とし得る。1つの実施形態において、精製抗体は、107 以上または 104 未満のアミノ酸を有する細胞質領域、膜貫通領域および細胞外領域を含む FcRH に選択的に結合する。より具体的には、代替的な実施形態における抗体は、FcRH 2～6 でなく FcRH 1 に選択的に結合する；1 または 3～6 ではなく FcRH 2 に選択的に結合する；FcRH 1～2 または 4～6 ではなく FcRH 3 に選択的に結合する；1～5 ではなく FcRH 6 に選択的に結合する。こうして、1つの実施形態として、抗体は、配列番号 1、21 もしくは 2 またはそのサブセットのアミノ酸配列を含むポリペプチドに選択的に結合するが、配列番号 3、22、4、5、23、24、6、25、26、27、28 またはそのサブセットのアミノ酸を含むポリペプチドには結合しない。別の実施形態において、精製抗体は、配列番号 3、22 または 4 のアミノ酸配列を含む FcRH に結合するが、配列番号 1、21、2、5、23、24、6、25、26、27 または 28 のアミノ酸を含む FcRH には結合しない。なお別の実施形態において、精製抗体は、配列番号 5、23、24 または 6 のアミノ酸配列を含む FcRH に結合するが、配列番号 1、21、2、3、22、4、26、27、28 のアミノ酸を含む FcRH に結合しない。同様に、本発明の抗体は、moFcRH 1 のみに結合し得、moFcRH 2 または moFcRH 3 には結合しない；FcRH 3 のみに結合し得、FcRH 2 および FcRH 1 に結合しない、そして、FcRH 2 のみに結合し得、FcRH 3 および FcRH 1 に結合しない。

#### 【0086】

ある種の実施形態において、抗体は 1 つ以上の FcRH の細胞外領域に結合し、そして

、他の実施形態において、抗体は1つ以上のFcRHの細胞質領域に結合する。他の実施形態において、抗体は、FcRHの1つのアイソフォームを選択的に結合し得る。例えば、抗体は、配列番号23のアミノ酸配列を有するポリペプチドには結合し得るが、配列番号24のアミノ酸配列を有するポリペプチドを結合することができない。その逆もまた同様である。さらに、抗体は、配列番号70のアミノ酸配列を有するmoFcRH1と結合し得るが、配列番号68のアミノ酸配列を有するmoFcRH1には結合しない。抗体は、膜貫通領域を有するmoFcRH2（例えば、配列番号73のアミノ酸配列を有する）を選択的に結合し得るが、膜貫通領域を欠いているmoFcRH2（例えば、配列番号77のアミノ酸配列を有する）と結合しない。必要に応じて、本発明の抗体は、moFcRHを選択的に結合し得、ヒトFcRHには結合せず、その逆もまた同様である。

10

#### 【0087】

種々のイムノアッセイ形式は、特定のタンパク質、改変体またはフラグメントと選択的に結合する抗体を選択するために用いられ得る。例えば、固相ELISAイムノアッセイは、タンパク質、その改変体またはフラグメントと選択的に免疫反応性である抗体を選択するために慣習的に用いられる。選択的な結合を決定するために用いられ得るイムノアッセイ形式および条件の説明について、HarlowおよびLane, *Antibodies, A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor Publications, New York, (1988)を参照のこと。モノクローナル抗体の結合親和性は、例えば、Munsonら、*Anal. Biochem.*, 107:220 (1980)のスキッチャード分析で測定され得る。

20

#### 【0088】

本発明はまた、本発明の抗体またはそのフラグメント、および抗体またはそのフラグメントのリガンドへの結合を検出するための試薬を含む抗体試薬キットを提供する。キットは、本発明の抗体またはそのフラグメントを含む容器および試薬を含んでいる容器をさらに含み得る。好ましくは、リガンドは、FcRH、その改変体またはフラグメントである。特に、キットは、抗体またはその免疫反応性フラグメントによって1つ以上の特異的な反応性のFcRHの存在を検出し得る。キットは、基質に結合した抗体、抗原と反応性の二次抗体および抗原と二次抗体の反応を検出するための試薬を含み得る。この種のキットは、ELISAキットであり得、基質、適当な場合、一次抗体および二次抗体、ならびに他の任意の必要な試薬（例えば、上記の検出可能な部分、酵素基質および着色試薬）を含み得る。診断用キットは、あるいは、通常、構成要素および本明細書中に記載される試薬を含む免疫プロットキットであり得る。あるいは、キットは、ラジオイムノアッセイキット、ウエスタンブロットアッセイキット、免疫組織学的アッセイキット、免疫細胞化学的な分析キット、ドットプロットアッセイキット、蛍光分極化アッセイキット、シンチレーション近似アッセイキット、均一な時間分解された蛍光アッセイキットまたはBIACore分析キットであり得る。

30

#### 【0089】

全体に使われるように、FcRHまたは抗原／抗体複合体（FcRHおよび任意に本発明の抗体を含む複合体を含む）を検出する方法は、ELISA（競合またはサンドイッチ）、ラジオイムノアッセイ、ウエスタンブロットアッセイ、免疫組織学的アッセイ、免疫細胞化学的なアッセイ、ドットプロットアッセイ、蛍光分極化アッセイ（Jolley (1981) ; Jiskootら (1991) ; Seethalaら (1998) ; Bica mumpakaら (1998)）、シンチレーション近似アッセイ（Amersham Life Science (1995) Proximity News, Issue 17 ; Amersham Life Science (1995) Proximity News, Issue 18 ; Parkら (1999)）、均一の時間分解蛍光アッセイ（Parkら (1999) ; Stenroosら (1988) ; Morrison, 1988)）またはBIACoreアッセイ（Fdgertamら (1992) Chromatography 597:397-410）を含み得る。好ましくは、抗原／抗体複合体は、直接または間接的に、検出可能なタグを付けられる。蛍光タグ、放射性同位元素標

40

50

識、磁気タグまたは酵素反応生成物のような、任意の所望のタグが利用され得る。

#### 【0090】

必要に応じて、抗体またはフラグメントは、ヒト化抗体または完全ヒト抗体である。例えば、抗体はまた、他の種において作製され得、ヒトへの投与のために「ヒト化」され得る。あるいは、完全ヒト抗体はまた、完全ヒト抗体（例えば、ヒト抗体を産生するために遺伝子組換えされたマウス）を産生し得るマウスまたは他種を免疫し、FcRHに結合するクローンをスクリーニングにすることによって作られ得る。例えば、L o n b e r g および H u s z a r (1995) Human antibodies from transgenic mice, Int. Rev. Immunol. 13:65-93 (完全ヒト抗体を産生する方法について、その全体が本明細書中に参考として援用される)を参照のこと。本明細書中で使用される場合、抗体に関する用語「ヒト化」および「完全にヒト」は、ヒト被験体の治療的に許容できる弱い免疫原性応答を誘発することが期待される任意の抗体を指す。

10

#### 【0091】

非ヒト（例えば、マウス）抗体のヒト化形態は、キメラ免疫グロブリン、免疫グロブリン鎖またはそのフラグメント（例えば、Fv、Fab、Fab'、F(ab')<sub>2</sub> または抗体の他の抗原結合サブ配列）であり、それは、非ヒト免疫グロブリンに由来する最小の配列を含む。ヒト化抗体は、レシピエントの相補鎖決定領域(CDR)由来の残基が非ヒト種（ドナー抗体）（例えば、所望の特性、親和性および能力を有するマウス、ラットまたはウサギ）のCDR由来の残基と交換されたヒト免疫グロブリン（レシピエント抗体）を含む。いくつかの場合、ヒト免疫グロブリンのFvフレームワーク残基は対応する非ヒト残基と交換される。ヒト化抗体はまた、レシピエント抗体においても外来性(imp ort)のCDRまたはフレームワーク配列においても見出されない残基を含み得る。一般に、ヒト化抗体は、実質的に全てまたは少なくとも1つ、代表的には2つの可変ドメインを含み、非ヒト免疫グロブリンコンセンサス配列のものに対応するCDR領域の全てまたは実質的に全てが、ヒト免疫グロブリンコンセンサス配列のものである。ヒト化抗体はまた、最適には、少なくとも一部の免疫グロブリン定常領域(Fc)（代表的には、ヒト免疫グロブリンのもの）を含む(J o n e s ら、Nature, 321:522-525 (1986); R i e c h m a n n ら、Nature, 332:323-327 (1988); および P r e s t a, Curr. Op. Struct. Biol., 2:593-596 (1992))。

20

30

#### 【0092】

非ヒト抗体をヒト化する方法は、当該分野で周知である。通常、ヒト化抗体は、非ヒトである供給源から導入される1つ以上のアミノ酸残基を有する。これらの非ヒトアミノ酸残基は「輸入」残基としばしば称される。そして、それは代表的には、「輸入」可変ドメインから取り出される。ヒト化は、W i n t e r および共同研究者の方法(J o n e s ら、Nature, 321:522-525 (1986); R i e c h m a n n ら、Nature, 332:323-327 (1988); V e r h o e y e n ら、Science, 239:1534-1536 (1988))に従って、げっ歯類のCDRまたはCDR配列をヒト抗体の対応する配列と置換することによって基本的に実施され得る。従って、この種の「ヒト化」抗体は、キメラ抗体（米国特許No. 4,816,567号）であり、実質的にインタクトなヒト可変ドメインは非ヒト種由来の対応する配列によって置換されている。実際には、ヒト化抗体は、代表的には、若干のCDR残基およびおそらく数FRの残基がげっ歯類の抗体の類似した部位由来の残基によって置換される、ヒト抗体である。

40

#### 【0093】

ヒト化抗体を作る際に使われるヒト可変ドメイン（軽鎖および重鎖の両方）の選択は、抗原性を減らすために、非常に重要である。「ベストフィット」法によれば、げっ歯類の抗体の可変ドメインの配列は、既知のヒト可変ドメイン配列の全ライブラリに対してスクリーニングされる。次いで、げっ歯類の配列に最も近いヒト配列は、ヒト化抗体に対する

50

ヒトフレームワーク (FR) として受け入れられる (Simsら、J. Immunol., 151:2296 (1993) および Chothiaら、J. Mol. Biol., 196:901 (1987))。別の方法は、軽鎖または重鎖の特定のサブグループの全てのヒト抗体のコンセンサス配列に由来する特定のフレームワークを使用する。同じフレームワークが、いくつかの異なるヒト化抗体について用いられ得る (Carterら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 89:4285 (1992); Prestaら、J. Immunol., 151:2623 (1993))。

#### 【0094】

抗体が、抗原および他の有利な生物学的特性のための高い親和性を保持することによってヒト化されることが、さらに重要である。この目的を達成するために、好ましい方法によれば、ヒト化抗体は、親の配列の分析プロセスならびに親配列およびヒト化配列の三次元モデルを用いた種々の概念上のヒト化生成物によって調製される。三次元の免疫グロブリンモデルは、一般的に利用でき、当業者になじみがある。選択された候補免疫グロブリン配列の可能性がある三次元的な立体配置構造を例示し、表示するコンピュータプログラムが利用可能である。これらのディスプレイの点検は、候補免疫グロブリン配列の機能を決定する際の残基の類似の役割の分析 (すなわち、その抗原に結合する候補免疫グロブリンの能力に影響を与える残基の分析) を可能にする。このような方法で、FR 残基は、選択されて、コンセンサス配列および輸入配列から組み合わせられ得、その結果、所望の抗体特性 (例えば、標的抗原に対する増加した親和性) が達成される。一般に、CDR 残基は、抗原結合に影響を与えることに、直接かつ最も実質的に関与する (WO 94/04679 (1994年3月3日に公開) を参照のこと)。

#### 【0095】

免疫の際に、内因性免疫グロブリンの産生の不在下にて、ヒト抗体の完全なレパートリーを産生し得るトランスジェニック動物 (例えば、マウス) が使用され得る。例えば、キメラおよび生殖細胞系変異マウスの抗体重鎖連結領域 (J (H)) 遺伝子のホモ接合性の欠失が、内因性の抗体産生を完全に阻害することが記載されている。この種の生殖細胞系変異マウスのヒト生殖細胞系免疫グロブリン遺伝子配列の移入は、抗原チャレンジに応じてヒト抗体の産生を生じる (例えば、Jakobovitsら、Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90:2551-255 (1993); Jakobovitsら、Nature, 362:255-258 (1993); Bruggemannら、Year in Immunol., 7:33 (1993) を参照のこと)。ヒト抗体はまた、ファージディスプレイライブラリーにおいて産生され得る (Hoogenboomら、J. Mol. Biol., 227:381 (1991); Marksら、J. Mol. Biol., 222:581 (1991))。Coteらおよび Boernerらの技術はまた、ヒトモノクローナル抗体の調製に利用できる (Coleら、Monoclonal Antibodies and Cancer Therapy, Alan R. Liss, p. 77 (1985); Boernerら、J. Immunol., 147(1):86-95 (1991))。

#### 【0096】

1つの実施形態において、抗体またはそのフラグメントは、単鎖抗体である。別の実施形態において、抗体またはフラグメントは、標識される。必要に応じて、抗体またはフラグメントは、毒素またはそのフラグメントに結合体化されるかまたは融合する。毒素または毒素部分の例は、ジフテリア、リシンおよびその修飾体を含む。

#### 【0097】

(診断および処置)

本発明は、被験体の造血細胞系統の悪性腫瘍または自己免疫疾患を診断および処置する、インビトロおよびインビボの方法における、本明細書に記載されている試薬の使用を提供する。本発明の試薬はまた、疾患発現のスクリーニングに有用である。この種のスクリーニングは他の臨床症状の発症の前にさえ有用であり得、疾患の危険がある被験体をスクリーニングするのに用いられる得る。その結果、予防的処置は他の徴候 (sign) また



は症状の発現 (manifestation) の前に開始され得る。

【0098】

「悪性腫瘍」によって、細胞が、1つ以上の核または細胞質の異常（例えば、高い核対細胞質の比率、顕著な核小体／核小体変化、核サイズの変化、異常な有糸分裂図または多核形成が挙げられる）を有する腫瘍または新生物が意味される。「造血細胞系統の悪性腫瘍」としては以下が挙げられるがこれらに限定されない：骨髓腫、白血病、リンパ腫（ホジキンリンパ腫および非ホジキンリンパ腫）、T細胞の悪性腫瘍、B細胞の悪性腫瘍およびリンパ肉腫、または、REAL分類制度または血液学的悪性腫瘍の世界保健機構の分類に記載されている他の悪性腫瘍。特定のFcRHの不在または存在が、造血細胞系統の特定の悪性腫瘍に対して診断的であり得るかまたは悪性腫瘍の特定の型（例えば、白血病の特定の型）に対して診断的であり得る点に留意する必要がある。

10

【0099】

「炎症および自己免疫疾患」によって、全身エリテマトーデス、橋本病、慢性関節リウマチ、対宿主性移植片病、シェーグレン症候群、悪性貧血、アジソン病、硬皮症、グッドパスチャー症候群、クローン病、自己免疫性貧血症、無菌性、重症筋無力症、多発性硬化症、バセドー病、血小板減少紫斑病、インシュリン依存性真性糖尿病、アレルギー；喘息アトピー性疾患；動脈硬化；心筋炎；心筋症；糸球腎炎；再生不良性貧血；臓器移植の後の拒絶ならびに肺、前立腺、肝臓、卵巣、結腸、頸部、リンパおよび胸部組織の多数の悪性腫瘍が例として含まれる。

【0100】

具体的には、診断法は、抗体が造血細胞系統の細胞と結合するか、または、核酸が、好ましくは、ストリンジェントな条件下で、生物学的サンプルの核酸とハイブリダイズし得る条件下で、本発明の抗体または核酸と被験体の生物学的サンプルとを接触させる工程；および結合の量またはパターンを検出する工程を包含する。コントロールサンプルの結合と比較して、結合の量またはパターンの変化は、悪性腫瘍または炎症または自己免疫疾患を示す。

20

【0101】

種々の実施形態において、診断法で使用する抗体は、配列番号1、21、2、3、22、4、5、24または6のアミノ酸配列を有するFcRHと、選択的に結合し得る。

【0102】

診断法の検出工程は、当該分野における慣習的な方法から選択され得る。例えば、検出工程は、非侵襲性の医学技術（例えば、X線撮影、蛍光透視法、音波ホログラフィ、画像化技術（例えば磁気共鳴画像化法）など）を使用して、インビボで実施され得る。インビトロ検出方法は、免疫組織化学的に、ELISA、RIA、FACS、IHC、FISHその他のアッセイにおいて結合された抗体またはそのフラグメントを検出するために用いられ得る。

30

【0103】

全体を通して使用されるように、「生物学的サンプル」は任意の生物体由来のサンプルをさす。サンプルは以下であり得るがこれらに限定されない：末梢血、血漿、尿、唾液、胃液分泌、糞便、骨髓標本、原発性腫瘍、包埋組織切片、冷凍組織切片、細胞調製物、細胞学的調製物、剥離サンプル（例えば、痰）、細針吸引、羊膜細胞、新鮮な組織、乾燥組織および培養細胞または組織。本発明の生物学的サンプルはまた、全ての細胞または細胞小器官（例えば核）であり得ることがさらに意図される。サンプルは、当該分野において広く利用できる標準のプロトコルに従って固定されなくて固定されてもよく、また、サンプルの調製の適切な媒体に包埋され得る。例えば、サンプルは、本発明の検出方法のための生物学的標本の準備を促進するために、パラフィンまたは他の適切な媒体（例えばエポキシまたはアクリルアミド）に包埋され得る。

40

【0104】

本発明はまた、被験体における造血細胞系統の悪性腫瘍または炎症または自己免疫疾患を処置する方法を提供し、この方法は、被験体の悪性腫瘍細胞または炎症性細胞を本発明

50

の試薬（例えば、抗体または核酸）の治療組成物の治療有効量に接触させる工程を包含する。接触工程は、当該分野において利用できる任意の多数の手段を用いて、試薬または組成物の投与によってなされ得る。代表的には、試薬または組成物は、従来の方法を用いて、皮下（例えば、経皮パッチまたは局所適用クリーム、軟膏などによって）、経口的に、肺内に、経粘膜、腹膜内に、子宮内に、舌下的に、髄膜下に、筋肉内、関節内で投与される。さらに、試薬または組成物は、1、3または6カ月の貯蓄注射可能または生分解性の材料および方法を用いて、例えば貯蓄注射可能経路で投与され得る。

#### 【0105】

投与経路に関係なく、投与される試薬の量または投与スケジュールは、年齢、サイズ、体重、処理される状態、投与様式および状態の重篤度に基づいて個体間で変化する。当業者は投薬量が開業医によって最適化されると理解し、そして、投薬量を決定する方法は、例えば、Remington's Pharmaceutical Science（最新版）に記載されている。抗体のための適切な服用を選ぶ際のガイダンスは、抗体の治療的使用に関する文献（例えば、Handbook of Monoclonal Antibodies, Ferroneら編、Noges Publications, Park Ridge, N. J., (1985) ch. 22および303-357頁; Smithら、Antibodies in Human Diagnosis and Therapy, Haberら編、Raven Press, New York (1977) 365-389）において見出される。使用する抗体の代表的な用量は、上述の要因に依存して、1日当たり体重の $1\mu\text{g}/\text{kg} \sim 100\text{mg}/\text{kg}$ （好ましくは、 $1\mu\text{g}/\text{kg} \sim 1\text{mg}/\text{kg}$ ）の間で変化し得る。抗体またはそのフラグメントの静脈内注射は、例えば、前述の要因に依存して、 $10\text{ng} \sim 1\text{g}$ の抗体またはそのフラグメントであり得る。局所注射について、抗体の代表的な用量は、 $1\text{pg} \sim 1\text{mg}$ で変動する。好ましくは、局所注射は、 $1 \sim 100\mu\text{g}/\text{ml}$ 、好ましくは $1 \sim 20\mu\text{g}/\text{ml}$ の抗体濃度である。

#### 【0106】

本発明の核酸は、種々の方法において細胞に送達され得る。例えば、本発明の核酸がアデノウイルスベクターで被験体の細胞に送達される場合、人間へのアデノウイルス投用量は1回の注射につき約 $10^7 \sim 10^9$  プラーク形成単位（p f u）で変動し得るが、1回の注射につき $10^{12}$  p f uまでであり得る。理想的には、被験体は、単回の注射を受ける。さらなる注射が必要な場合、不確定期間の間に6カ月間隔で、そして／または、処置の有効性が確立されるまで繰り返され得る。本明細書中に示すように、処置の有効性は、臨床パラメータを評価することによって決定され得る。

#### 【0107】

必要とされる核酸またはベクターの正確な量は、上記のように変化する。このように、全ての核酸またはベクターについての正確な量を特定することは不可能である。適当な量は、本明細書中の教示に与えられる慣習的な試験のみを使用して、当業者によって決定され得る。

#### 【0108】

本発明は、さらに本発明の試薬の治療組成物を提供する。このような組成物は、薬学的に受容可能なキャリア中に、代表的には約0.1～90重量%（例えば、1～20%または1～10%）の本発明の治療剤を含む。経口投与のための組成物の固形処方は、適切なキャリアまたは賦形剤（例えば、コーンスターチ、ゼラチン、ラクトース、アカシア、ショ糖、微結晶性セルロース、カオリン、マンニトール、二カルシウムリン酸塩、炭酸カルシウム、塩化ナトリウムまたはアルギン酸）を含み得る。使用され得る崩壊剤としては、微結晶性セルロース、穀物澱粉、ナトリウム澱粉、グリコール酸塩およびアルギン酸が挙げられるが、これらに限定されない。使用され得る錠剤結合剤としては、アカシア、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリビニルピロリドン（Povidone<sup>TM</sup>）、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ショ糖、デンプンおよびエチルセルロースが挙げられる。使用され得る滑沢剤としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、シリコーン流体、タルク、ワックス、油およびコロイド状の二酸化ケイ

素が挙げられる。

#### 【0109】

水または他の水性ビヒクル中で調製される経口投与のための液体処方物は、種々の懸濁剤（例えば、メチルセルロース、アルギン酸塩、トラガカントゴム、ペクチン、ケルジン、カラゲーニン、アカシア、ポリビニルピロリドンおよびポリビニルアルコール）を含み得る。液体処方物はまた、溶液、エマルジョン、シロップおよび活性化合物を一緒に含むエリキシル、湿潤剤、甘味料、および着色料および香料を含み得る。種々の液体処方物および粉末処方物は、処置される哺乳動物の肺への吸入のために、従来の方法によって調製され得る。

#### 【0110】

組成物の注射可能な処方物は、種々のキャリア（例えば、植物油、ジメチルアセトアミド、ジメチルホルムアミド、乳酸エチル、炭酸エチル、イソプロピルミリステート、エタノール、多価アルコール（グリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコール、など））を含み得る。静脈内注射について、化合物の水溶性のバージョンが、滴下方法で投与され得、それによって、抗真菌剤および生理的に受入れ可能な賦形剤を含む薬学的処方物が注入される。生理的に受入れ可能な賦形剤は、例えば、5%のブドウ糖、0.9%の生理食塩水、リンガー溶液または他の適切な賦形剤を含み得る。筋肉内調製物（例えば、化合物の適切な可溶性塩形態の滅菌処方物）は、医薬賦形剤（例えば、注射用水、0.9%生理食塩水または5%ブドウ糖溶液）中に溶解されて投与され得る。化合物の適切な不溶性の形態は、水ベースまたは薬学的に受容可能な油（例えば、長鎖脂肪酸のエステル（例えば、オレイン酸エチル（e h y ; p l e a t e）））ベースとして調製されて投与され得る。

#### 【0111】

局所用の半固体の軟膏処方物は、代表的には、医薬クリーム基剤のようなキャリア中に約1~20%（例えば、5~10%）の濃度の活性成分を含む。局所使用のための種々の処方物としては、活性成分ならびに種々の支持体およびビヒクルを含む、ドロップ、チンキ、ローション剤、クリーム、溶液、および軟膏が挙げられる。各薬学的処方物における治療剤の最適なパーセンテージは、処方物自体、および、特定の病原体において所望される治療効果、および関連する治療レジメンに従って変化する。

#### 【0112】

処置方法の効果は、処置される状態の公知の徴候または症状について患者をモニタリングすることによって評価され得る。例えば、造血細胞系統の悪性腫瘍の処置において、異常増殖細胞の数の減少または安定化は、成功した処置を示す。関節炎の治療において、例えば、関節の炎症の量の減少は、成功した処置を示す。このように、「治療有効」によって、所望の治療効果を提供する量が意味される。

#### 【0113】

本発明はさらに、被験体の体液性免疫応答を調整する方法を提供し、この方法は、被験体に本発明の単離されたFcRII、抗体または核酸を投与する工程を包含する。「変調」によって、アップレギュレーションまたはダウンレギュレーションのいずれかが意味される。このように、アレルギー反応の場合、当業者は、体液性免疫応答のダウンレギュレーションを選択する。感染性薬剤（例えばウイルスまたは細菌製剤）に対する被験体の暴露の場合、当業者は、体液性抗体反応のアップレギュレートを選択する。

#### 【実施例】

#### 【0114】

##### （実験）

以下の実施例は、本願で特許請求される化合物、組成物、物品、デバイスおよび／または方法がどのようにして作製および評価されるかについての完全な開示および説明を当業者に提供するために示され、単に本発明で例示することが意図され、発明者がそれらの本発明とみなす本発明の範囲を制限することを目的としない。数（例えば、量、温度など）に関して、精度を確実にするための努力がなされているが、いくつかの誤差および偏差が

考慮されなければならない。特に示されない限り、部は重量部であって、温度は℃であるかまたは気温であり、そして、圧力は、大気圧またはその近くである。

【0115】

(実施例1: FcRH1、FcRH2およびFcRH3の同定)

FcRH cDNAクローンを単離するために、cDNA端(RACE)-PCRの迅速な増幅を、Marathon-Readyヒトリンパ節cDNAライブラリー(CLO NTECH)を用いて実行した。遺伝子特異的なプライマーは、以下の通りであった: FcRH3、前向き5'-TGAGTCTCAGGGTTCACAGTTCCG-3' (配列番号41) および逆向き5'-GCTCTTGAACCTTGGA TATTTAGGGGT-3' (配列番号42); FcRH2、前向き5'-CCAGTGTA TGTCAATGTGGGCTCTG-3' (配列番号43) および逆向き5'-CGTTGAAAGAGCTCTTGGACTTTTATC-3' (配列番号44); そして、FcRH1、前向き5'-GCC TCAAAAGAAAAATAGGAAGACGTT-3' (配列番号45) および逆向き5'-AAGCTCACATCAGCGACAGGGAC-3' (配列番号46)。RACE生成物は、入れ子にされたPCRの2回目 to 供され、アガロースゲル電気泳動およびエチジウムブロマイド染色によって視覚化した。

【0116】

全長相cDNAを生成するための末端から末端の増幅において使用するプライマーは、以下の通りであった: FcRH3、前向き5'-TCTTGGAGATAAGTCCGGCTTT-3' (配列番号47) および逆向き5'-ATCCTGCAGCC CAGCCTCGTAGGAG-3' (配列番号48); FcRH2、前向き5'-GGTCCCTCATGCTGCTGTGGTCA TTT-3' (配列番号49) および逆向き5'-GCTGTTGATCTTCCCTTCTGATTC-3' (配列番号50); そして、FcRH1、前向きの5'-ATGCTGCCGAGGCTGTGTGCTGTTG-3' (配列番号51) および逆向き5'-CATAGCATCTTTCATAGTCCACATC-3' (配列番号52)。各増幅反応は、94℃30秒間の最初の変性、その後の、94℃で5秒間の変性、68℃で4分間のアニーリングの30サイクル、および72℃で6分間の最終伸長を受けた。

【0117】

PCR生成物は、pCR2.1 TOPO T/Aベクター(Invitrogen)に連結した。インサートは、Thermo Sequenase(Amersham Pharmacia) および自動シーケンサー(Li-Cor, Lincoln, NE)を用いるジデオキシ鎖停止反応によって、両方の鎖についてDNA配列決定した。ヌクレオチドおよびアミノ酸配列の整列を、DNASTAR(Madison, WI)ソフトウェアパッケージによって分析し、そして、ホモロジー検索をBLAST(Altschul, S. F. ら、(1990) J. Mol. Biol. 215, 403-410)を用いて実行した。

【0118】

その後、RNAプロット分析を実行した。ノーザンプロット(CLO NTECH)を、以下の32P-dCTP-標識プローブを用いてハイブリダイズした: FcRH3 cDNAの5' 非翻訳(UT)-EC1領域に対応する528bpのEcoRIフラグメント、FcRH2 cDNAの3' UT領域の一部に対応する200bpのPCR生成物、およびFcRH1 cDNAの3' UT領域の一部に対応する257bpのPCR生成物。膜は、65℃で1時間ハイブリダイズさせ、洗浄し、X線フィルムに露光した(Kubagawa, H. ら、(1997) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 94, 5261-5266)。

【0119】

逆転写(RT)-PCRを行った。ヒト扁桃腺細胞(Institutional Review Boardの了承を受けて得られた)を、磁気細胞ソーティング(Miltenyi Biotec, Auburn, CA)によってCD19+およびCD19部分

母集団に分けた。生存可能なCD19+細胞を、FITC標識した抗CD38 (Immunotech, Westbrook, ME) およびフィコエリトリン標識した抗IgD mAbs (Southern Biotechnology Associates) で染色し、その後、RNA単離のために、FACStarPlus計測器 (Becton Dickinson) で、Trizol試薬 (Life Technologies, Grand Island, NY) に細胞をソートした。全細胞RNAを、ランダムヘキサマーおよびオリゴ(dT)プライマーで初回刺激し、SuperScriptII (Life Technologies) を用いて一本鎖cDNAに逆転写した。GIBCO/BRL Taqポリメラーゼ (Life Technologies) を用いて、扁桃腺B細胞および細胞株由来のRNAを用いてRT-PCRを実行した。以下の遺伝子特異的なプライマー対を、細胞株および扁桃腺B細胞部分母集団におけるFcRH1~5発現のRT-PCR分析に使用した：前向きFcRH1、5'-CTC AAC TTC ACA GTG CCT ACT GGG-3' (配列番号53) および後向き5'-TCC TGC AGA GTC ACT AAC CTT GAG-3' (配列番号54)；前向きFcRH2、5'-CCA GTG TAT GTC AAT GTG GGC TCT G (配列番号55) および後向き5'-CAT TCT TCC CTC AAA TCT TTA CAC-3' (配列番号56)；前向きFcRH3、5'-CAG CAC GTG GAT TCG AGT CAC-3' (配列番号57) および後向き5'-CAG ATC TGG GAA TAA ATC GGG TTG-3' (配列番号58)；前向きFcRH4、5'-TCT TCA GAG ATG GCG AGG TCA-3' (配列番号59) および後向き5'-TTT TGG GGT GTA CAT CAA CAT ACA AG-3' (配列番号60)；ならびに前向きFcRH、5'-TGT TGC CCT GTT TCT TCC AAT ACA-3' (配列番号61) および後向き5'-CAG AGT TGG CCG ACC TAC GC-3' (配列番号62)。各増幅反応は、94℃で5分間の最初の変性、その後の、94℃で30秒間の変性、60℃で30秒間のアニーリング、および72℃で1分間の伸長の30サイクル、そして、72℃で7分間の最終伸長を受けた。増幅生成物をエチジウムブロマイドを含む1% agaroseゲルで可視化し、Bio-Rad Fluor-S imagerで文書化した。

#### 【0120】

以下のヒト細胞株を用いた：REHおよびNalm 16プロB細胞株 (Korsmeyer, S. J. ら、(1983) J. Clin. Invest. 71, 301-313)；697、207およびOB5プレB細胞株 (Findley, H. W. ら、(1982) Blood 60, 1305-1309；Martin, D. ら、(1991) J. Exp. Med. 173, 639-645)；Ramos、DaudiおよびRaji B細胞株 (Pulvertaft, R. J. V. (1964) Lancet 1, 238-240；Klein, E. ら、(1968) Cancer Res. 28, 1300-1310；Klein, G. ら、(1975) Intervirology 5, 319-33)；THP-1およびU937単球細胞株、HL-60前骨髓球細胞株およびKG-1骨髓球細胞株、Jurkat T細胞株およびK562赤血球細胞株 (American Type Culture Collection)。

#### 【0121】

FcR (FcγRIおよびFcγRII/III) の第2のIg様ドメインのGenBank由来のアミノ末端配列、および重合Igレセプターの第3のIg様ドメインに対応するコンセンサス配列を作製した：GEPILRCHSWKDKXLXKVITYXQNGKAXKFFH (配列番号63)。この配列を有するNational Center for Biotechnology Informationタンパク質データベースの検索は、2つの重なり合うヒトゲノム細菌人工染色体 (BAC) クローン、AL135929およびAL1356276を同定した。そして、これらは1q21.2-22に位置する。第2のクローンは、FcRH1、FcRH2およびFcRH3と称された相補的

なアミノ酸配列をコードする3つの推定のIgスーパーファミリー遺伝子を含んだ。図1を参照のこと。これらの遺伝子セグメントの予測されたアミノ酸配列は、互いに23～57%の同一性を共有し、ヒトFcγRI (CD64)と14～28%の同一性を共有した。FcRH位置のさらなる分析は、2つのさらなる遺伝子 (FcRH4およびFcRH5) および1つの偽遺伝子 (FcRH4Ψ) (FcRH1～3の直ぐ動原体より) の同定につながり、このうちの2つは最近、IRTA1 (FcRH4) およびIRTA2 (FcRH5) として記載されている (Hatzivassiliou, G. ら、(2001) *Immunity* 14, 277-289)。

#### 【0122】

これらの遺伝子がリンパ球によって発現されるかどうかを決定するために、これらのタンパク質生成物の予測されたアミノ酸配列を用いて、TBLASTNアルゴリズム (Alizadeh, A. A. ら、(2000) *Nature (London)* 403, 503-511) により、Lymphochip発現配列タグデータベースを検索した。これらの翻訳されたORFの23アミノ酸にわたって完全な同一性をFcRH1のN末端と共有する、2つの発現配列タグ (AA505046およびAA282433) を同定した。Lymphochipマイクロ配列データ分析はこれらの発現配列タグが、末梢リンパ組織 (リンパ節、扁桃腺、静止末梢B細胞および正常な胚中心 (GC) 細胞を含む) にて比較的高いレベルで発現されることを示した。異なるリンパ急性悪性腫瘍の中で、これらの発現は、B血統の慢性リンパ球性白血病、小胞リンパ腫および若干のびまん性巨細胞リンパ腫で最も高いと判明した。

#### 【0123】

FcRH1、FcRH2およびFcRH3のcDNAは、5' 方向および3' 方向の両方で、ヒトリンパ節cDNAライブラリから、RACE-PCRによって単離した。FcRH1、FcRH2およびFcRH3についてのコード領域の全長cDNAは、5' UTおよび3' UT領域について線引きされたcDNA配列から作製された固有のプライマーを用いる、末端から末端のPCRによって得た。各cDNAの3' UT領域に特異的なcDNAプローブを用いた、BamHI、EcoRIまたはHindIIIで消化したヒトゲノムDNAのサザンブロット分析は、1つまたは2つのいずれかのハイブリダイズするフラグメントを明らかにし、これは、FcRH1、FcRH2およびFcRH3が1つの遺伝子によってコードされることを示唆した。全長cDNA配列の分析は、FcRH1、FcRH2およびFcRH3がそれぞれ、1, 287bp、1, 524bp、および2, 202bpのORFを有し、そして、それぞれ、429aa、508aaおよび734aaのI型膜貫通タンパク質をコードすることを示した。予測されたコンセンサスシグナルペプチド切断部位 (Von Heijne, G. (1986) *Nucleic Acid Res.* 14, 4683-4690; Nielsen, H. (1997) *Protein Eng.* 10, 1-6) に基づいて、関連コアペプチドの分子量を、FcRH1について45, 158、FcRH2について53, 407およびFcRH3について78, 849と推定した。これらのI型膜貫通タンパク質は、3～7個の潜在的なN連結グリコシル化部位、非荷電膜貫通セグメントならびにITIMおよび/またはITAMに対するコンセンサスモチーフを含む比較的長い細胞質尾部を有する、3～6の細胞外C2 (Williams, A. F. & Barclay, A. N. (1988) *Annu. Rev. Immunol.* 6, 381-405; Bork, P. ら、(1994) *J. Mol. Biol.* 242, 309-320; Vaughn, D. E. & Bjorkman, P. J. (1996) *Neuron* 16, 261-273) 型Ig様ドメインを保有する。図2Aを参照のこと。

#### 【0124】

翻訳されたcDNAの多数の配列分析は、比較のインデックス配列としてFcRH3を使用して、FcRH1、FcRH2およびFcRH3が疎水性シグナルペプチドおよび対応するIg様細胞外ドメイン (図2B) を高く保存したことを示す。これらの疎水性膜貫通 (酸性ドメインを含むFcRH1を除いて非荷電) ドメイン (Sonnhammer,

10

20

30

40

50

E. L. L. ら、(1998) A Hidden Markov Model for Predicting Transmembrane Helices in Protein Sequences, Glasgow, J., Littlejohn, T., Major, F., Lathrop, R., Sankoff, D. & Sensen, C. 編 (Am. Assoc. for Artificial Intelligence, Menlo Park, CA), 175-182頁) はまた、かなり保存されているが、これらの細胞質ドメインは保存されていない。FcRH1は、3つの潜在的ITAMを含む長い細胞質の尾部を有し、このうち、1番目および3番目は、コンセンサス配列(E/D)-X-X-Y-X-X(L/I)-X<sub>6-8</sub>-Y-X-X(L/I)(配列番号64(コンセンサス配列間の6つのアミノ酸残基を有する)；配列番号65(コンセンサス配列間の7つのアミノ酸残基を有する)；および配列番号66(コンセンサス配列間の8つのアミノ酸残基を有する))にフィットするが、2番目は、1つのチロシン残基だけを有する。FcRH2のより短い細胞質ドメインは、1つの潜在的なITAMおよび、22アミノ酸によって隔てられている2つのITIMコンセンサス配列(I/V/L/S)-X-Y-X-X(L/V)(配列番号67)を有する。FcRH3は、最も長い細胞質の尾部を有する。これは、また、単一のチロシン残基を有する、1つの潜在的なITAM、1つのITAMおよび別の潜在的ITAMを含む。

#### 【0125】

遺伝子特異的なプローブを用いるRNAプロット分析を、16のヒト組織(6の原発性または続発性リンパ組織を含む)について実施した。RNAプロットを、それぞれのFcRH cDNAから作製した $\alpha^{32}$ P-dCTP標識したプローブで分析した。以下のプローブを用いた：(上部)FcRH1の3'UT領域に特異的な257bpのプローブ；(中間)FcRH2の3'UT領域に対応する290bpのプローブ、PCR生成の；および(下段)FcRH2の5'UT領域に対応するFcRH3 cDNAの5'末端の528bp EcoRI消化フラグメント(S1、S2、およびEC1ドメイン)。相対的なmRNA量は、 $\beta$ -アクチンプローブによって示した。全3つのFcRH遺伝子プローブは、続発性リンパ器官である、脾臓およびリンパ節における転写物とハイブリダイズした。FcRH1特異的なプローブは、脾臓(約3.5kb)およびリンパ節(約6.0kb)の転写物にハイブリダイズした。約0.7kbおよび約1.5kbのさらなるハイブリダイゼーションバンドは、心臓、骨格筋、腎臓、肝臓について観察され、より少ない量が胎盤組織で観察された。より大きな転写物がまた、骨格筋(約6.0kb)において、そして、腎臓および胎盤において(約4.4kb)見られた。FcRH2に特異的なプローブは、脾臓およびリンパ節で最も豊富に、約3.0kb、約4.4kbおよび約5.5kbの転写物にハイブリダイズした。約2kbの転写物は、腎臓において顕著であった。FcRH3プローブは、主に脾臓およびリンパ節で、約3.5kb、約5.5kbおよび約7.0kbの転写物にハイブリダイズした。これらはまた、末梢血リンパ球、胸腺および骨髓のサンプルで、わずかに少ない量で見られた。さらに、約1.35kbの固有の転写物が、骨格筋で明らかだった。これらの結果は、末梢リンパ器官においてFcRH1、FcRH2およびFcRH3の発現を示したのに対し、選択的スプライシングまたはポリアダニル化の組織特異的な違いが、非リンパ系組織の可変的なサイズを有する転写物の差次的な発現によって示唆された。しかし、非リンパ組織骨格筋の今日までのRT-PCR分析では、ノーザン分析の結果にもかかわらず転写物が現れていない。

#### 【0126】

FcRH発現が異なる血液生成血統を発現する細胞株のRT-PCR分析によって調べられる場合、FcRH1、FcRH2およびFcRH3の発現は、試験される全ての成熟したB細胞株において見出された。FcRH2およびFcRH3の発現は、成熟したB細胞株に限定されており、試験される細胞の他の型においては見られなかった。対照的に、赤血球細胞株においては見いだされないが、FcRH1の発現は、プロB細胞株、T細胞株および骨髓細胞株において見出された。

#### 【0127】

【表 2】

表 2. ヒトB細胞株におけるFcRH転写物の発現

| 細胞型   | 細胞株     | <i>FcRH1</i> | <i>FcRH2</i> | <i>FcRH3</i> |
|-------|---------|--------------|--------------|--------------|
| Pro-B | REH     | +            | -            | -            |
|       | Nalm 16 | +            | -            | -            |
| Pre-B | 697     | -            | -            | -            |
|       | 207     | -            | -            | -            |
|       | OB5     | -            | -            | -            |
| B     | Ramos   | +            | +            | +            |
|       | Daudi   | +            | +            | +            |
| T     | Raji    | +            | +            | +            |
|       | Jurkat  | +            | -            | -            |
| 単球    | THP-1   | +            | -            | -            |
| 骨髓性単球 | U937    | +            | -            | -            |
| 前骨髓細胞 | HL-60   | +            | -            | -            |
| 骨髓球   | KG-1    | +            | -            | -            |
| 赤血球   | K562    | -            | -            | -            |

10

20

## 【0128】

末梢血細胞のソートされた集団のRT-PCR分析は、FcRH1、FcRH2、FcRH3およびFcRH5が、CD19+B細胞において比較的高いレベルで発現されることを示したが、FcRH4はかすかなレベルだけ発現された。FcRH1の転写物がかろうじて検出可能だったのに対して、FcRH3発現はCD3+T細胞において観察された。FcRH1発現はまた、循環する顆粒球において観察された。

30

## 【0129】

二次的なリンパ組織のFcRH発現の分析を洗練するために、扁桃腺のリンパ球部分母集団を単離した。B血統細胞（細胞表面IgDおよびCD38のそれらの差次的な発現によって特徴づけられ得る）の5つの別々の部分母集団は、B細胞分化の異なる段階を示した：小胞マントル（IgD+CD38）、前GC（IgD+CD38+）、GC（IgD+CD38+）、記憶（IgD+CD38）、および成熟した形質細胞（CD38<sup>2</sup>+）（Pasqual, V. (1994) J. Exp. med. 180:329-339）。扁桃腺のB細胞部分母集団のFcRH1~5発現のRT-PCR分析が実施された。生細胞は、CD19-非B型細胞およびCD19+B細胞に磁氣的にソートされた。後者は抗IgD抗体および抗CD38 mAbsで染色され、そして、5つの部分母集団（CD38-IgD-、CD38-IgD+、CD38+IgD+、CD38+IgD-およびCD38<sup>2</sup>+）はフローサイトメトリーによってソートされた。非B型細胞およびB細胞部分母集団におけるFcRH転写物のRT-PCR分析がまた、実施された。cDNAを調製した後、ほぼ10kの細胞の等価な鋳型についてPCR増幅が実行された。グリセルアルデヒド3-リン酸塩デヒドロゲナーゼ（GADPH）が、ポジティブコントロールとして増幅された。

40

## 【0130】

RT-PCR分析は、非B型血統CD19-細胞（そのほとんどがT細胞である）におけるFcRH転写物の発現をほとんど示さなかったか、全く示さなかった。しかしながら、CD19+部分母集団は、小胞マントル、ナイーブ、GCおよび記憶B細胞部分母集団

50



における FcRH1、FcRH2 および FcRH3 転写物の強調した発現を示したが、前 GC B 細胞または形質細胞における FcRH 転写物の証拠を得なかった。対照的に、FcRH4 転写物は、小胞マントルおよび記憶 B 細胞に限定されたのに対し、FcRH5 発現は成熟した形質細胞に及んだ。

#### 【0131】

5つの FcRH の間の関係は、その全長、細胞外、および個々の Ig 様ドメインのアミノ酸配列を比較することによって調べられた。この分析（最近同定されたマウス FcRH オースログ (moFcRH) および FcR ファミリーのメンバーを含む）は、CLUSTAL 法アルゴリズム (Higgins, D. G. & Sharp, P. M. (1989) Comput. Appl. Biosci. 5, 151-153) を使用した。FcRH3 をもつ他の FcRH ファミリーメンバーの全長配列の比較は、40~47% の同一性を示した。比較として、moFcRH との FcRH3 の相同性の程度が 35% であると見出され、そして、1 番染色体上の FcR メンバー (FcγRI、FcγRII、FcγRIII および FcεRI) との相同性は 21~24% であると見出された。最も低いレベルのアミノ酸同一性 (14%) は、19 番染色体上の LRC メンバー (FcαA) について観察された。細胞外の相同性のわずかにより高い程度は、明白だった。個々の Ig 様サブユニットのペアワイズ分析は、ファミリーメンバー間の細胞外ドメイン構成の膜近位の順序に対し、膜遠位での保存を示した。類似した Ig ドメインサブユニットがファミリーメンバー間で分配されたにもかかわらず、個々のレセプターが独特のドメインの組合せを含むことが見出された。moFcRH の細胞外ドメイン構成は、FcRH2 のものと最も密接に類似しており、それは 46% の同一性を有する。FcRH ファミリーと公知の FcR との拡張したペアワイズ比較は、より大きなファミリーの全体にわたって、ある程度、これらの Ig 様ドメインの保存を示した。類似性は、特に、3つの FcγRI ドメインおよび FcγRII、FcγRIII および FcRγ 鎖の 2つのドメインに対応する FcRH3 膜遠位のドメインに明らかである。この分析は、差次的な重複およびそれぞれの FcRH ファミリーメンバーの個々の Ig 様サブユニットの多様化の祖先からの存在を示唆する。データはまた、FcRH が 19 番染色体上のそれらの FcR 類縁体よりも 1 番染色体上のそれらの FcR 隣接体と類似していることを示す。

#### 【0132】

関連した染色体 1q21 BAC クローンのゲノム配列分析は、全ての FcRH 場所が 300 kb にわたることを示唆した。FcRH 遺伝子は、セントロメアに向かう同じ転写方向に存在する。エキソンイントロンの境界線は、それらのそれぞれの cDNA クローンおよび AG/CT 支配の配列比較によって特徴づけられた。FcRH1 遺伝子は、11 のエキソンと、約 28 kb にわたる 10 のイントロンからなる。第一エキソン (5' UT/S1) は、5' UT 領域、ATG 翻訳開始コドンおよび分裂シグナルペプチドの最初の半分をコードする。S2 (第2のエキソン) は、12.9 kb の長いイントロンによって 5' UTR から離されて、隣接する FcR と同様に、長さ 21 bp である (van de Winkel, J. G. & Capel, P. J. (1993) Immunol. Today 14, 215-221; Kulczycki, A., Jr. ら、(1990) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 87, 2856-2860; Pang, J. ら、(1994) J. Immunol. 151, 6166-6174)。細胞外領域は、3つの密接に集まったエキソン (EC1~EC3、3つの Ig 様ドメインをコードする) によってコードされる。膜近位ドメイン、膜貫通ドメインおよび細胞質ドメインは、単一の第6のエキソン (TM) によってコードされる。細胞質の尾部は、5つのエキソン (CY1~CY5) によってコードされ、そして、CY5 はまた 3' UT 領域の開始をコードする。

#### 【0133】

FcRH2 は、12のエキソンおよび 30 kb にわたる 11 のイントロンを含む。これはまた、割れたシグナルペプチドをコードする 2つのエキソンを含み、その中での最初のもの (5' UT/S1) は、5' UT 領域、ATG 翻訳開始コドンおよびシグナルペプチ

10

20

30

40

50

ドの最初の半分を含む。第2のエキソン (S2) は、長さ21bpである。エキソン3～6は、4つの細胞外ドメイン (EC1～EC4) をコードする。第7エキソンは、膜近位ドメイン、膜貫通ドメインおよび細胞質ドメインをコードする。FcRH2細胞質の尾部は5つのエキソン (CY1～CY5) によってコードされ、その最後のエキソンは、ORFの終了および3'UT領域の始まりを含む。

#### 【0134】

FcRH3遺伝子は、16のエキソンと、約24kbにわたる15のイントロンからなる。FcRH1およびFcRH2とは異なり、その5'UT領域は、ATG翻訳開始コドンおよび割れたシグナルペプチドの始まりまたをコードする2つのエキソン (5'UT1および第2のエキソン (5'UT2/S1) によってコードされる。第3のエキソン (S2) はまた、長さ21bpである。6つのエキソン (EC1～EC6) によってコードされる細胞外ドメインの後に、膜近位ドメイン、膜貫通ドメインおよび細胞質ドメインをコードするエキソン10が続く。細胞質の尾部は、5つのエキソン (CY1～CY5) によってコードされる；最後は、3'UT領域の始まりを含む。

#### 【0135】

(実施例2：huFcRH6の同定)

FcRH6は、1q21-23にある古典的なFcRの中央に位置する。そのゲノム構造は、古典的なFcRおよびFcRH1～5のような、2つのエキソンによってコードされる分かれた疎水性シグナルを示し、そのうちの2番目は、21bpである。

#### 【0136】

FcRH6を、実施例1に記載されている方法を使用して特徴づけた。他のhuFcRHとの相関性のためのIg様ドメインのコンボジット分析を、実行した。図xxxを参照のこと。huFcRH6の配列分析は、そのI型膜貫通形態が、単一のITAMまたは単一もしくは2つのITIMについてのコンセンサスモチーフを含むことを示す。

#### 【0137】

ヒト組織および細胞株におけるhuFcRHの最初のRT-PCR分析は、(実施例1にて説明したように)、通常の扁桃腺およびリンパ節の転写物の発現を明らかにする。細胞株において、huFcRH6の発現は、脊髄細胞株THP-1 (単核球性)、U937 (骨髄単核球性) およびKG-1 (骨髄球) において同定した。ある場合、限定的な発現を、207前B細胞株およびダウディB細胞株において同定した。

#### 【0138】

(実施例3：トランスフェクト体および抗体の作製)

トランスフェクションおよびhuFcRH1～5の安定した発現のための組換え構築物を作製した。これらの構築物を、CMV駆動の哺乳動物の発現ベクターに、そのカルボキシル末端に緑色蛍光タンパク質 (GFP) を融合の有無で連結した。huFcRH1およびhuFcRH3の表面発現を、抗体上清で染色することによって、GFPおよび非GFPの形態の両方について検出した。抗体上清は、それぞれのFcRHの組換え細胞該タンパク質で免疫されたマウスによって産生されたハイブリドーマ由来であった。huFcRH2、4および5についての構築物は、FcRH4についての表面発現と同様に緑色蛍光によって検出した。

#### 【0139】

モノクローナル抗体を産生させた。これは例えば、FcRH1に結合する抗体を含む。正常なボランティアから末梢血のFITC結合体 (マウス抗ヒトFcRH1) で標識したモノクローナル抗体1-5A3を用いる、FcRH1発現についてのFACS染色の予備分析は、実質的に、全てのCD19+B細胞が、CD14+単球およびCD13+顆粒球のように、huFcRH1発現を有することを示す。CD3+T細胞は、FcRH1の発現に制限されなかった。2つの異なる患者の抹消血液サンプルからのB-CLLサンプルの染色は、実質的に、全てのCD5+/CD19+B-CLL細胞がFcRH1 1-5A3抗原に対して陽性であることを示す。組換えタンパク質のウエスタンブロット分析によって、FcRH1～5の細胞外領域1-5A3が、FcRH1特異的であることを明ら

10

20

30

40

50

かにする。1-5 A 3 はまた、B細胞株であるダウディおよびR a j i を染色する。

【0140】

(実施例4: M o F c R H 1 ~ 3 の同定)

3つのマウスF c レセプターホモログ(M o F C R H)のファミリーを同定し、クローニングした。h u F c R H 1 ~ 5 の膜近位のI g 様ドメインからのアミノ酸配列は、それぞれ、タンパク質B L A S T (B L A S T P) または翻訳されたヌクレオチドB L A S T (B L A S T N) アルゴリズムを用いて、N C B I データベースまたはC e l e r a のゲノム、E S T およびタンパク質のデータベースの推定のマウスF c R H オースログを同定するのに用いた。m o F c R ファミリーの位置は、ヒト染色体1 q 2 1 - 2 3 とシンテニ

10

ーな領域の1番染色体と3番染色体との間で分かれている。図4を参照のこと。m o F c R H は、マウスの3番染色体に位置する。近似の位置は、G e n b a n k 、C e l e r a およびM o u s e G e n o m e I n f o r m a t i c s のデータベースから決定した。E S T のコンティグを推定のc D N A 配列を決定するために作製した。

【0141】

ゲノム組織は、G e n B a n k およびC e l e r a のゲノム配列とR A C E P C R から作製されたc D N A クローンとを比較することによって決定した。D N A S t a r ソフトウェアを、配列比較およびA G / G T 支配によって特徴づけられたエキソンイントロンの境界の分析のために用いた。全3つの遺伝子は、ヒトの1番染色体上の全てのF c R およびh u F c R H 遺伝子において見出される、21bpのS2エキソン(エキソン2)を有する分裂したシグナル配列を含む。

20

【0142】

F c R H 細胞質の尾部のチロシンベースのモチーフの比較は、h u F c R H ファミリーとの相同性を示した。図5を参照のこと。配列相同性の保存の分析は、図6および7に、さらに示す。

【0143】

組織および細胞株のm o F c R H の表示はまた、実施例1にて説明したように、特徴づけた。簡潔には、R T - P C R を、遺伝子特異的なプライマーを用いて、マウス組織および細胞株について実行した。生存可能な組織を、R N A 抽出のためにT R I z o l 試薬中に配置した。c D N A を調製した後、P C T 増幅を、等価量の鋳型について実行した。アクチンを、ポジティブコントロールとして増幅した。M c F c R H 3 は、B血統の細胞に優位な発現があるようである。結果を、表3~4に示す。

30

【0144】

【表 3】

表 3: moFcRH発現の組織分布

| 組織    | MoFcRH1 | MoFcRH2 | MoFcRH3 |
|-------|---------|---------|---------|
| 骨髓    | +       | +       | +       |
| 胸腺    | +       | +       | +       |
| 脾臓    | +       | +       | +       |
| リンパ節  | +       | +       | +       |
| バリエル斑 | +       | +       | +       |
| 末梢血液  | +       | +       | +       |
| 脳     | +       | -       | -       |
| 肝臓    | +       | +       | -       |
| 心臓    | +       | -       | -       |
| 筋肉    | +       | -       | -       |
| 腎臓    | +       | -       | -       |
| 肺     | +       | +       | -       |
| 腸     | +       | +       | +       |
| 精巣    | +       | -       | -       |

10

20

【 0 1 4 5 】

【表 4】

表 4. 細胞株におけるmoFcRH転写物の発現

| 細胞型    | 細胞株      | <i>FcRH1</i> | <i>FcRH2</i> | <i>FcRH3</i> |
|--------|----------|--------------|--------------|--------------|
| Pro-B  | SCID7    | +            | +/-          | +            |
|        | Raw8.1   | +            | +            | -            |
| Pre-B  | 70Z/3    | +            | +            | +            |
|        | BC76     | -            | +            | +            |
|        | 18-81    | +            | +            | +            |
| Imm. B | WEHI-231 | +            | +            | +            |
|        | WEHI-279 | +            | +            | ±            |
| B      | A20      | +            | +            | +            |
|        | X16C8.5  | +            | +            | +            |
| T      | EL4      | +            | +/-          | -/+          |
| NKT    | NKT      | +            | +/-          | -            |
| NKT    | 2C12     | +            | +/-          | -            |
| 骨髄球    | WEHI-3   | +            | -            | -            |
| リンパ球   | YAC-1    | +            | +            | -            |
| 線維芽細胞  | 3T3      | +            | +/-          | -            |

全ての細胞株における発現をRT-PCRによって決定した。

## 【0146】

Fcレセプターホモログは、分泌されるか、または、潜在的な活性化モチーフおよび抑制性モチーフを備える固有の細胞質の尾部を有するI型膜貫通アイソフォームを含む。それらの染色体位置、Igドメイン相同性およびゲノム組織は、マウスFcレセプターホモログが非常に有意なレベルの多様性を有するhuFcRHのオースログであることを示す。moFcRH1、moFcRH2およびmoFcRH3は、分泌されるかまたは、そのアミノ酸配列に基づくI型膜貫通タンパク質をコードすることが予測される。moFcRH1は、2つの分泌されたアイソフォームを有し、この両方が、4つのN連結グリコシル化のための潜在的な部位を結合し得る4つのIg様ドメインの細胞外(EC)領域を有する。1つのアイソフォームは、8つのシステインを含むB型スカベンジャーのレセプタードメインを有する融合タンパク質である。moFcRH2は分泌されるか、または、5つのN連結グリコシル化部位を備える2つのIg様ドメインを含むI型アイソフォームである。I型アイソフォームは、分泌されたアイソフォームを欠く、非荷電の膜貫通領域を有する。両方のアイソフォームは膜貫通形態で長く、1つの潜在的な免疫レセプターチロシンベースの活性化モチーフに対するコンセンサス配列を含む、5のチロシンを含む、細胞質の部分を含む。moFcRH3は、6つのN連結グリコシル化の潜在的な部位を有する5つのIg様ドメインを含む。その膜貫通ドメインはまた、非荷電であり、細胞質領域は1つの潜在的なITAMおよび1つの潜在的免疫レセプターチロシンベースの抑制性モチーフを含む。個々の領域および全長(FL)アイソフォーム形態のアミノ酸(aa)長、ならびに、近似の分子量(MW)(ダルトン(Da))は、図8の模式図に示す。

## 【0147】

本出願の全体にわたって、種々の刊行物が、参照される。これらの刊行物の開示は、本発明が関する技術水準をより完全に記載するために、その全体が参考として本願明細中に

援用される。

【0148】

種々の改変および変更が、本発明の範囲または精神から逸脱することなく、本発明においてなされ得ることは、当業者にとって明らかである。本発明の他の実施形態は、本明細書中に開示される本発明の説明および実施を考察して、当業者に明らかである。明細書および実施例が例示のみとして考慮され、本発明の真の範囲および精神については、添付の特許請求の範囲によって示されることが意図される。

【図面の簡単な説明】

【0149】

【図1】図1は、1番染色体上のFcRクラスター内の、FcRH遺伝子座の相対的な位置を示す。FcR遺伝子の細胞発生座は、GenBank Mapviewデータベースから近似される。この座にわたるBACクローン（4（GenBank登録番号AL139409）；3（GenBank登録番号AL356276）；2（GenBank登録番号AL135929）；および1（GenBank登録番号AL353721））を、それぞれのFcRH遺伝子（斜線の領域）に関して正しい位置に置く。 10

【図2】図2は、FcRH1、FcRH2およびFcRH3の構造および配列多様性を示す。図2Aは、FcRH分子の概略図である。3つのcDNAは、類似の細胞外ドメインを有するが、異なる細胞質領域を有するI型膜貫通タンパク質をコードする。細胞外（EC）領域は、異なる数のC2様IgドメインおよびN連結グリコシル化の潜在的部位を含む。膜貫通（TM）ドメインは、非荷電であるが、FcRH1の場合を除く。FcRH1の細胞質（CY）領域は、2つのITAM（薄灰色の四角）および1つのITAM様領域（小さな斜線の四角）を含み、一方で、FcRH2は1つのITAMおよび2つのITIM（濃い灰色の四角）を含む。FcRH3は、1つのITAM、1つのITIMおよび1つのITAM様領域を有する長い細胞質の尾部を有する。各領域のアミノ酸長が示される。図2Bは、FcRH3配列に基づいたFcRH1、FcRH2およびFcRH3アミノ酸配列（1文字コード）の多重配列比較を示す。アミノ酸の同一性を点によって表し、そして、ギャップはダッシュによって示す。予測されたN連結グリコシル化部位および膜貫通ドメインは、黒で下線を付される。コンセンサスITAM（太字）およびITIM（太字、下線を付される）のモチーフが示される。推定の構造ドメインに、注釈をつけられる：SP（シグナルペプチド）；EC（細胞外ドメイン）；MP-TM（膜近位膜貫通）；および 20  
30  
CY（細胞質領域）。アミノ酸長は、括弧内に示される。

【図3】図3は、FcRHとFcRのファミリーメンバーの間の細胞外相同性の複合分析を示す。個々のIg様サブユニットのペアワイズ分析は、比較の指標としてFcRH3を用いるCLUSTAL法アルゴリズムによって実行された。個々の相同なドメインは、相関性を示すために符号を付される。関連したドメインに対するパーセントアミノ酸同一性が示され、比較FcRH3サブユニットに関して整列される。FcRH5の膜近位ドメイン（薄灰色のサブユニット）についてのアミノ酸同一性が、全ての個々の関連ドメインについての同一の範囲として提供される。適用できない比較は、空白のままにされる。アミノ酸配列は、IRTA1（GenBank登録番号AF343659）、IRTA2（GenBank登録番号AF34364）、moFcRH（GenBank登録番号AAC28775）、FcγRI（GenBank登録番号AAA35678）、FcγRII（Swiss-Prot登録番号P31994）、FcγRIII（Swiss-Prot登録番号P08637）、FcεRI（Swiss-Prot登録番号P12319）およびFcαRI（Swiss-Prot登録番号P24071）由来であった。 40

【図4】図4は、マウスFcRファミリーの相対的な位置を示す。位置は、染色体1q21-23のヒトFcR関連遺伝子、およびマウス3番染色体および1番染色体上のこれらのオルソログの座に関して示される。マイクロサテライトマーカーd3Mit187は、moFcRH1内に位置する。

【図5】図5は、FcRH3配列に基づいた、huFcRH1～5ならびにマウスFcRH1および2のアミノ酸配列（1文字コード）の多重配列比較を示す。アミノ酸のギャッ 50

プは、ダッシュによって示される。コンセンサス I T A M (下線を付される) および I T I M (斜字、下線を付される) のモチーフが示される。アミノ酸長は、括弧内に示される。

【図 6】図 6 は、I g 様サブユニットの相関性を示すように印をつけられたドメインを示す。I g 様ドメイン同一性は、C L U S T A L プログラムを用いる D N A S t a r ソフトウェアを使用し、任意の色を所定の分岐の個々の I g ドメインに割り当てる、系統発生樹の作製によって測定された。全長のアミノ酸同一性、細胞外ドメイン、および細胞質ドメインの比較は、h u F c R H 3 に基づく。最も近い細胞質の類縁体を、括弧内に示す。マウス類縁体とヒト類縁体との間の最も同一な細胞外比較を、水平線で強調する。適用できない比較は、空白のままにされる。

10

【図 7】図 7 は、h u F c R H 1 ~ 6、m o F c R H 1 ~ 3 および関連タンパク質のドメインを示す。ドメインは、I g 様サブユニットの相関性を示すように色付けられる。I g 様ドメイン相関性は、C L U S T A L プログラムを用いる D N A S t a r ソフトウェアを使用し、任意の色を所定の分岐の個々の I g ドメインに割り当てる、系統発生樹の作製によって測定された。全長のアミノ酸同一性、細胞外ドメイン、および細胞質ドメインの比較は、h u F c R H 3 に基づく。最も近い細胞質の類縁体は、括弧内に示す。マウス類縁体とヒト類縁体との間の最も同一な細胞外比較を、赤で強調する。適用できない比較は、空白のままにされる。

【図 8】図 8 は、マウス F c R H のアイソフォームの構造特徴を示す。

【配列表】

20

## SEQUENCE LISTING

<110> The UAB Research Foundation  
Davis, Randall S.  
Cooper, Max D.

<120> MEMBERS OF THE FC RECEPTOR HOMOLOG GENE FAMILY (FCRH1-3, 6),  
RELATED REAGENTS, AND USES THEREOF

<130> 21085.0037P1

<141> 2003-03-25

<150> US 60/367,667

<151> 2002-03-25

10

<160> 102

<170> FastSEQ for Windows Version 4.0

<210> 1

<211> 99

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:/note =  
synthetic construct

<400> 1

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Lys | Arg | Lys | Ile | Gly | Arg | Arg | Ser | Ala | Arg | Asp | Pro | Leu | Arg | Ser | Leu |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Pro | Ser | Pro | Leu | Pro | Gln | Glu | Phe | Thr | Tyr | Leu | Asn | Ser | Pro | Thr | Pro |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |
| Gly | Gln | Leu | Gln | Pro | Ile | Tyr | Glu | Asn | Val | Asn | Val | Val | Ser | Gly | Asp |
|     |     |     | 35  |     |     |     | 40  |     |     |     |     | 45  |     |     |     |
| Glu | Val | Tyr | Ser | Leu | Ala | Tyr | Tyr | Asn | Gln | Pro | Glu | Gln | Glu | Ser | Val |
|     |     |     | 50  |     |     | 55  |     |     |     | 60  |     |     |     |     |     |
| Ala | Ala | Glu | Thr | Leu | Gly | Thr | His | Met | Glu | Asp | Lys | Val | Ser | Leu | Asp |
| 65  |     |     |     |     | 70  |     |     |     |     | 75  |     |     |     | 80  |     |
| Ile | Tyr | Ser | Arg | Leu | Arg | Lys | Ala | Asn | Ile | Thr | Asp | Val | Asp | Tyr | Glu |
|     |     |     |     | 85  |     |     |     | 90  |     |     |     |     |     | 95  |     |
| Asp | Ala | Met |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

20

<210> 2

<211> 413

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:/note =  
synthetic construct

<400> 2

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Ala | Glu | Leu | Phe | Leu | Ile | Ala | Ser | Pro | Ser | His | Pro | Thr | Glu | Gly | Ser |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Pro | Val | Thr | Leu | Thr | Cys | Lys | Met | Pro | Phe | Leu | Gln | Ser | Ser | Asp | Ala |
|     |     |     | 20  |     |     |     |     | 25  |     |     |     |     | 30  |     |     |

30



Gln Phe Gln Phe Cys Phe Phe Arg Asp Thr Arg Ala Leu Gly Pro Gly  
 35 40 45  
 Trp Ser Ser Ser Pro Lys Leu Gln Ile Ala Ala Met Trp Lys Glu Asp  
 50 55 60  
 Thr Gly Ser Tyr Trp Cys Glu Ala Gln Thr Met Ala Ser Lys Val Leu  
 65 70 75 80  
 Arg Ser Arg Arg Ser Gln Ile Asn Val His Arg Val Pro Val Ala Asp  
 85 90 95  
 Val Ser Leu Glu Thr Gln Pro Pro Gly Gly Gln Val Met Glu Gly Asp  
 100 105 110  
 Arg Leu Val Leu Ile Cys Ser Val Ala Met Gly Thr Gly Asp Ile Thr  
 115 120 125  
 Phe Leu Trp Tyr Lys Gly Ala Val Gly Leu Asn Leu Gln Ser Lys Thr  
 130 135 140  
 Gln Arg Ser Leu Thr Ala Glu Tyr Glu Ile Pro Ser Val Arg Glu Ser  
 145 150 155 160  
 Asp Ala Glu Gln Tyr Tyr Cys Val Ala Glu Asn Gly Tyr Gly Pro Ser  
 165 170 175  
 Pro Ser Gly Leu Val Ser Ile Thr Val Arg Ile Pro Val Ser Arg Pro  
 180 185 190  
 Ile Leu Met Leu Arg Ala Pro Arg Ala Gln Ala Ala Val Glu Asp Val  
 195 200 205  
 Leu Glu Leu His Cys Glu Ala Leu Arg Gly Ser Pro Ile Leu Tyr  
 210 215 220  
 Trp Phe Tyr His Glu Asp Ile Thr Leu Gly Ser Arg Ser Ala Pro Ser  
 225 230 235 240  
 Gly Gly Gly Ala Ser Phe Asn Leu Ser Leu Thr Glu Glu His Ser Gly  
 245 250 255  
 Asn Tyr Ser Cys Glu Ala Asn Asn Gly Leu Gly Ala Gln Arg Ser Glu  
 260 265 270  
 Ala Val Thr Leu Asn Phe Thr Val Pro Thr Gly Ala Arg Ser Asn His  
 275 280 285  
 Leu Thr Ser Gly Val Ile Glu Gly Leu Leu Ser Thr Leu Gly Pro Ala  
 290 295 300  
 Thr Val Ala Leu Leu Phe Cys Tyr Gly Leu Lys Arg Lys Ile Gly Arg  
 305 310 315 320  
 Arg Ser Ala Arg Asp Pro Leu Arg Ser Leu Pro Ser Pro Leu Pro Gln  
 325 330 335  
 Glu Phe Thr Tyr Leu Asn Ser Pro Thr Pro Gly Gln Leu Gln Pro Ile  
 340 345 350  
 Tyr Glu Asn Val Asn Val Val Ser Gly Asp Glu Val Tyr Ser Leu Ala  
 355 360 365  
 Tyr Tyr Asn Gln Pro Glu Gln Glu Ser Val Ala Ala Glu Thr Leu Gly  
 370 375 380  
 Thr His Met Glu Asp Lys Val Ser Leu Asp Ile Tyr Ser Arg Leu Arg  
 385 390 395 400  
 Lys Ala Asn Ile Thr Asp Val Asp Tyr Glu Asp Ala Met  
 405 410

10

20

30

<210> 3  
 <211> 86  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence:/note =  
 synthetic construct

<400> 3  
 His Lys Ile Ser Gly Glu Ser Ser Ala Thr Asn Glu Pro Arg Gly Ala  
 1 5 10 15

Ser Arg Pro Asn Pro Gln Glu Phe Thr Tyr Ser Ser Pro Thr Pro Asp  
 20 25 30  
 Met Glu Glu Leu Gln Pro Val Tyr Val Asn Val Gly Ser Val Asp Val  
 35 40 45  
 Asp Val Val Tyr Ser Gln Val Trp Ser Met Gln Gln Pro Glu Ser Ser  
 50 55 60  
 Ala Asn Ile Arg Thr Leu Leu Glu Asn Lys Asp Ser Gln Val Ile Tyr  
 65 70 75 80  
 Ser Ser Val Lys Lys Ser  
 85

<210> 4

<211> 489

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

10

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:/note =  
 synthetic construct

<400> 4

Leu Thr Leu Val Ala Pro Ser Ser Val Phe Glu Gly Asp Ser Ile Val  
 1 5 10 15  
 Leu Lys Cys Gln Gly Glu Gln Asn Trp Lys Ile Gln Lys Met Ala Tyr  
 20 25 30  
 His Lys Asp Asn Lys Glu Leu Ser Val Phe Lys Lys Phe Ser Asp Phe  
 35 40 45  
 Leu Ile Gln Ser Ala Val Leu Ser Asp Ser Gly Asn Tyr Phe Cys Ser  
 50 55 60  
 Thr Lys Gly Gln Leu Phe Leu Trp Asp Lys Thr Ser Asn Ile Val Lys  
 65 70 75 80  
 Ile Lys Val Gln Glu Leu Phe Gln Arg Pro Val Leu Thr Ala Ser Ser  
 85 90 95  
 Phe Gln Pro Ile Glu Gly Gly Pro Val Ser Leu Lys Cys Glu Thr Arg  
 100 105 110  
 Leu Ser Pro Gln Arg Leu Asp Val Gln Leu Gln Phe Cys Phe Arg  
 115 120 125  
 Glu Asn Gln Val Leu Gly Ser Gly Trp Ser Ser Ser Pro Glu Leu Gln  
 130 135 140  
 Ile Ser Ala Val Trp Ser Glu Asp Thr Gly Ser Tyr Trp Cys Lys Ala  
 145 150 155 160  
 Glu Thr Val Thr His Arg Ile Arg Lys Gln Ser Leu Gln Ser Gln Ile  
 165 170 175  
 His Val Gln Arg Ile Pro Ile Ser Asn Val Ser Leu Glu Ile Arg Ala  
 180 185 190  
 Pro Gly Gly Gln Val Thr Glu Gly Gln Lys Leu Ile Leu Leu Cys Ser  
 195 200 205  
 Val Ala Gly Gly Thr Gly Asn Val Thr Phe Ser Trp Tyr Arg Glu Ala  
 210 215 220  
 Thr Gly Thr Ser Met Gly Lys Lys Thr Gln Arg Ser Leu Ser Ala Glu  
 225 230 235 240  
 Leu Glu Ile Pro Ala Val Lys Glu Ser Asp Ala Gly Lys Tyr Tyr Cys  
 245 250 255  
 Arg Ala Asp Asn Gly His Val Pro Ile Gln Ser Lys Val Val Asn Ile  
 260 265 270  
 Pro Val Arg Ile Pro Val Ser Arg Pro Val Leu Thr Leu Arg Ser Pro  
 275 280 285  
 Gly Ala Gln Ala Ala Val Gly Asp Leu Leu Glu Leu His Cys Glu Ala  
 290 295 300  
 Leu Arg Gly Ser Pro Pro Ile Leu Tyr Gln Phe Tyr His Glu Asp Val

20

30

```

305          310          315          320
Thr Leu Gly Asn Ser Ser Ala Pro Ser Gly Gly Ala Ser Phe Asn
          325          330          335
Leu Ser Leu Thr Ala Glu His Ser Gly Asn Tyr Ser Cys Glu Ala Asn
          340          345          350
Asn Gly Leu Gly Ala Gln Cys Ser Glu Ala Val Pro Val Ser Ile Ser
          355          360          365
Gly Pro Asp Gly Tyr Arg Arg Asp Leu Met Thr Ala Gly Val Leu Trp
          370          375          380
Gly Leu Phe Gly Val Leu Gly Phe Thr Gly Val Ala Leu Leu Leu Tyr
385          390          395          400
Ala Leu Phe His Lys Ile Ser Gly Glu Ser Ser Ala Thr Asn Glu Pro
          405          410          415
Arg Gly Ala Ser Arg Pro Asn Pro Gln Glu Phe Thr Tyr Ser Ser Pro
          420          425          430
Thr Pro Asp Met Glu Glu Leu Gln Pro Val Tyr Val Asn Val Gly Ser
          435          440          445
Val Asp Val Asp Val Val Tyr Ser Gln Val Trp Ser Met Gln Gln Pro
          450          455          460
Glu Ser Ser Ala Asn Ile Arg Thr Leu Leu Glu Asn Lys Asp Ser Gln
465          470          475          480
Val Ile Tyr Ser Ser Val Lys Lys Ser
          485

```

```

<210> 5
<211> 140
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:/note =
        synthetic construct

```

```

<400> 5
His Tyr Ala Arg Ala Arg Arg Lys Pro Gly Gly Leu Ser Ala Thr Gly
1          5          10          15
Thr Ser Ser His Ser Pro Ser Glu Cys Gln Glu Pro Ser Ser Ser Arg
          20          25          30
Pro Ser Arg Ile Asp Pro Gln Glu Pro Thr His Ser Lys Pro Leu Ala
          35          40          45
Pro Met Glu Leu Glu Pro Met Tyr Ser Asn Val Asn Pro Gly Asp Ser
50          55          60
Asn Pro Ile Tyr Ser Gln Ile Trp Ser Ile Gln His Thr Lys Glu Asn
65          70          75          80
Ser Ala Asn Cys Pro Met Met His Gln Glu His Glu Glu Leu Thr Val
          85          90          95
Leu Tyr Ser Glu Leu Lys Lys Thr His Pro Asp Asp Ser Ala Gly Glu
          100          105          110
Ala Ser Ser Arg Gly Arg Ala His Glu Glu Asp Asp Glu Glu Asn Tyr
          115          120          125
Glu Asn Val Pro Arg Val Leu Leu Ala Ser Asp His
130          135          140

```

```

<210> 6
<211> 717
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:/note =
        synthetic construct

```

10

20

30

&lt;400&gt; 6

Gly Val Ala Pro Lys Ala Val Leu Leu Leu Asn Pro Pro Trp Ser Thr  
 1 5 10 15  
 Ala Phe Lys Gly Glu Lys Val Ala Leu Ile Cys Ser Ser Ile Ser His  
 20 25 30  
 Ser Leu Ala Gln Gly Asp Thr Tyr Trp Tyr His Asp Glu Lys Leu Leu  
 35 40 45  
 Lys Ile Lys His Asp Lys Ile Gln Ile Thr Glu Pro Gly Asn Tyr Gln  
 50 55 60  
 Cys Lys Thr Arg Gly Ser Ser Leu Ser Asp Ala Val His Val Glu Phe  
 65 70 75 80  
 Ser Pro Asp Trp Leu Ile Leu Gln Ala Leu His Pro Val Phe Glu Gly  
 85 90 95  
 Asp Asn Val Ile Leu Arg Cys Gln Gly Lys Asp Asn Lys Asn Thr His  
 100 105 110  
 Gln Lys Val Tyr Tyr Lys Asp Gly Lys Gln Leu Pro Asn Ser Tyr Asn  
 115 120 125  
 Leu Glu Lys Ile Thr Val Asn Ser Val Ser Arg Asp Asn Ser Lys Tyr  
 130 135 140  
 His Cys Thr Ala Tyr Arg Lys Phe Tyr Ile Leu Asp Ile Glu Val Thr  
 145 150 155 160  
 Ser Lys Pro Leu Asn Ile Gln Val Gln Glu Leu Phe Leu His Pro Val  
 165 170 175  
 Leu Arg Ala Ser Ser Ser Thr Pro Ile Glu Gly Ser Pro Met Thr Leu  
 180 185 190  
 Thr Cys Glu Thr Gln Leu Ser Pro Gln Arg Pro Asp Val Gln Leu Gln  
 195 200 205  
 Phe Ser Leu Phe Arg Asp Ser Gln Thr Leu Gly Leu Gly Trp Ser Arg  
 210 215 220  
 Ser Pro Arg Leu Gln Ile Pro Ala Met Trp Thr Glu Asp Ser Gly Ser  
 225 230 235 240  
 Tyr Trp Cys Glu Val Glu Thr Val Thr His Ser Ile Lys Lys Arg Ser  
 245 250 255  
 Leu Arg Ser Gln Ile Arg Val Gln Arg Val Pro Val Ser Asn Val Asn  
 260 265 270  
 Leu Glu Ile Arg Pro Thr Gly Gly Gln Leu Ile Glu Gly Glu Asn Met  
 275 280 285  
 Val Leu Ile Cys Ser Val Ala Gln Gly Ser Gly Thr Val Thr Phe Ser  
 290 295 300  
 Trp His Lys Glu Gly Arg Val Arg Ser Leu Gly Arg Lys Thr Gln Arg  
 305 310 315 320  
 Ser Leu Leu Ala Glu Leu His Val Leu Thr Val Lys Glu Ser Asp Ala  
 325 330 335  
 Gly Arg Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Asn Val His Ser Pro Ile Leu Ser  
 340 345 350  
 Thr Trp Ile Arg Val Thr Val Arg Ile Pro Val Ser His Pro Val Leu  
 355 360 365  
 Thr Phe Arg Ala Pro Arg Ala His Thr Val Val Gly Asp Leu Leu Glu  
 370 375 380  
 Leu His Cys Glu Ser Leu Arg Gly Ser Pro Pro Ile Leu Tyr Arg Phe  
 385 390 395 400  
 Tyr His Glu Asp Val Thr Leu Gly Asn Ser Ser Ala Pro Ser Gly Gly  
 405 410 415  
 Gly Ala Ser Phe Asn Leu Ser Leu Thr Ala Glu His Ser Gly Asn Tyr  
 420 425 430  
 Ser Cys Asp Ala Asp Asn Gly Leu Gly Ala Gln His Ser His Gly Val  
 435 440 445  
 Ser Leu Arg Val Thr Val Pro Val Ser Arg Pro Val Leu Thr Leu Arg  
 450 455 460

10

20

30

Ala Pro Gly Ala Gln Ala Val Val Gly Asp Leu Leu Glu Leu His Cys  
 465 470 475 480  
 Glu Ser Leu Arg Gly Ser Phe Pro Ile Leu Tyr Trp Phe Tyr His Glu  
 485 490 495  
 Asp Asp Thr Leu Gly Asn Ile Ser Ala His Ser Gly Gly Gly Ala Ser  
 500 505 510  
 Phe Asn Leu Ser Leu Thr Thr Glu His Ser Gly Asn Tyr Ser Cys Glu  
 515 520 525  
 Ala Asp Asn Gly Leu Gly Ala Gln His Ser Lys Val Val Thr Leu Asn  
 530 535 540  
 Val Thr Gly Thr Ser Arg Asn Arg Thr Gly Leu Thr Ala Ala Gly Ile  
 545 550 555 560  
 Thr Gly Leu Val Leu Ser Ile Leu Val Leu Ala Ala Ala Ala Leu  
 565 570 575  
 Leu His Tyr Ala Arg Ala Arg Arg Lys Pro Gly Gly Leu Ser Ala Thr  
 580 585 590  
 Gly Thr Ser Ser His Ser Pro Ser Glu Cys Gln Glu Pro Ser Ser Ser  
 595 600 605  
 Arg Pro Ser Arg Ile Asp Pro Gln Glu Pro Thr His Ser Lys Pro Leu  
 610 615 620  
 Ala Pro Met Glu Leu Glu Pro Met Tyr Ser Asn Val Asn Pro Gly Asp  
 625 630 635 640  
 Ser Asn Pro Ile Tyr Ser Gln Ile Trp Ser Ile Gln His Thr Lys Glu  
 645 650 655  
 Asn Ser Ala Asn Cys Pro Met Met His Gln Glu His Glu Glu Leu Thr  
 660 665 670  
 Val Leu Tyr Ser Glu Leu Lys Lys Thr His Pro Asp Asp Ser Ala Gly  
 675 680 685  
 Glu Ala Ser Ser Arg Gly Arg Ala His Glu Glu Asp Asp Glu Glu Asn  
 690 695 700  
 Tyr Glu Asn Val Pro Arg Val Leu Leu Ala Ser Asp His  
 705 710 715

10

20

<210> 7  
 <211> 300  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence:/note =  
 synthetic construct

<400> 7  
 aaaagaaaa taggaagacg ttcagccagg gatccactca ggagccttcc cagccctota 60  
 cccaagagt tcacctacct caactcacct accccagggc agctacagcc tatatatgaa 120  
 aatgtgaatg ttgtaagtgg ggatgaggtt tattcactgg cgtactataa ccagccggag 180  
 caggaatcag tagcagcaga aacctggggg acacatatgg aggacaaggt ttccttagac 240  
 atctattcca ggctgaggaa aqcaaacatt acagatgtgg actatgaaga tgctatgtaa 300

30

<210> 8  
 <211> 2038  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence:/note =  
 synthetic construct

<400> 8  
 ctcgactctg aggtgcattc tttttttgat gagaggcalt tctaggtacc atccctgacc 60  
 tggctcctcat gctgccgagg ctgttgctgt tgatctgtgc tccactctgt gaacctgccg 120

40

```

agctgttttt gatagccagc cctcccatc ccacagaggg gagccagtg accctgacgt 180
gtaagatgoc ctttctacag agttcagatg cccagltcca gttctgtctt ttcagagaca 240
ccggggccctt gggccaggc tggagcagct cccccaagct ccagatcgct gccatgtgga 300
aagaagacac agggtcatac tgggtgogagg cacagacaaat ggcgtccaaa gtcttgagga 360
gcaggagatc ccagataaat gtgcacaggg tccctgtcgc tgatgtgagc ttggagactc 420
agcccccagg aggcacagtg atggagggag acaggctggg cctcatctgc tcagttgcta 480
tgggcacagg agacatcacc ttcttttggg acaaaggggc tgtagggtta aaccttcagt 540
caaagaccca gcgttcacug acagcagagt atgagattcc ttcagtgagg gagagtgatg 600
ctgagcaata ttactgtgta gctgaaaatg gctatggtcc cagccccagt gggctgggtga 660
gcacactcgt cagaatcccg gtgtctcgcc caatcctcat gctcagggct cccagggccc 720
aggctgcagt ggaggatgtg ctggagcttc actgtgaggc cctgagaggc tctcctccaa 780
tcctgtactg gttttatcac gaggatatca cctgggggag caggtcggcc cctctggag 840
gaggagcctc cttcaacott tccctgactg aagaacatto tggaaactac tcctgtgagg 900
ccaacaatgg cctggggggc cagcgcagtg aggcggtgac actcaacttc acagtgccta 960
ctggggccag aagcaatcat cttacctcag gagtcatgga ggggctgcto agcacccttg 1020
gtccagccac cgtggccotta ttattttgc tccgctcaa aagaaaaata ggaagacgtt 1080
cagccaggga tccactcagg agccttccca gccctctacc ccaagagttc acctacctca 1140
actcaacctac cccagggcag ctacagccta tataatgaaa tgtgaatgtt gtaagtgggg 1200
atgaggttta ttactggcg tactataacc agccggagca ggaatcagta gcacagaaa 1260
ccctggggac acatattggg gacaagggtt ccttagacat ctattccagg ctgaggaaag 1320
caaacattac agatgtggac tatgaagatg ctatgtaagg ttatggaaga ttctgctctt 1380
tgaaaaccaa ccatgacccc aagcctcagg cctgatatgt tcttcagaga tcctggggca 1440
ttagctttcc agtataccct ttctggatgc cattctccat ggcactatc cttcatctac 1500
tgtgaagtga agttggcgca gccctgaaga aactacctag gagaactaat agacacagga 1560
gtgacaggga ctttggttatc agaaccagat tccctgccgc tcctttgaaa acaggtcata 1620
ttgtgtctct ctgtttacaa gaggaacaa gatggaataa aagaaattgg gatcttgggt 1680
tggaggggaca gtgaagctta gagcacatga actcaaggtt agtgaactct caggacttca 1740
cagagagagc tgtgcccac attcagttcca agtgctttct ctgcccagac agcacagaaac 1800
tcagaccccg ctactttacat ggatcatcga gtttccacct aaaaatgat tctatattatt 1860
ttgagtcact gttaccaa atagaactaaa acaaagttac ataaaaagtt attgtgactc 1920
cacttaattt tagtgacgta tttttgtata tataggccaa cctataccac atccaaaatt 1980
atgtatctat tacagccctt agaagcttta taaatacagt gtgtcttctt ttattcac 2038

```

10

```

<210> 9
<211> 261
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:/note =
        synthetic construct

```

```

<400> 9
cacaagatat caggagaaag ttctgccact aatgaaccca gaggggcttc caggccaaat 60
cctcaagagt tcacctattc aagcccaacc ccagacatgg aggagctgca gccagtgtat 120
gtcaatgtgg gctctgtaga tgtggatgtg gtttattctc aggtctggag catgcagcag 180
ccagaaagct cagcaaacat caggacactt ctggagaaca aggactccca agtcatctac 240
tcttctgtga agaatcata a

```

30

```

<210> 10
<211> 2573
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:/note =
        synthetic construct

```

```

<400> 10
ggtgaccaag agtacatctc ttttcaaata gctggattag gtcctcatgc tgcgtgtggtc 60
attgctgggc atctttgatg cagtcactga acaggcagat tgcgtgacct ttgtggcgcc 120

```

40

```

ctcttctgtc ttccaaggag acagcatcgt tctgaaatgc cagggagaac agaactggaa 180
aattcagaag atggcttacc ataaggataa caaagagtta tctgttttca aaaaattctc 240
agattttcctt atocaaagtg cagtttttaag tgacagtggg aactattttc gtagtaccac 300
aggacaactc tttctctggg ataaaaacttc aatatagta aagataaaaag tccaagagct 360
ctttcaacgt cctgtgtcga ctgccagctc ctccagccc atcgaagggg gtccagtgg 420
cctgaaatgt gagacccggc tctctccaca gaggttggat gttcaactcc agttctgctt 480
cttcagagaa aaccaggtcc tggggtcagg ctggagcagc tctccggagc tccagatttc 540
tgccgtgtgg agtgaagaca cagggtctta ctggtgcaag gcagaacgg tgactcacag 600
gatcagaaaa cagagcctcc aatcccagat tcacgtgcag agaatccca tctctaattg 660
aagctttggg atccgggccc ccgggggaca ggtgactgaa ggaacaaaac tgatcctgct 720
ctgctcagtg gctgggggta caggaaatgt cacattctcc tggtaacag aggccacagg 780
aaccagtatg ggaagaaaaa cccagcgttc cctgtcagca gagctggaga tcccagctgt 840
gaaagagagt gatcccgcca aatattactg tagagctgac aacggccatg tgcctatcca 900
gagcaagggt gtgaatatcc ctgtgagaa tccagtgtct cgcctgtcc tcacccag 960
gtctcctggg gccaggtcgt cagtggggga cctgctggag cttoactgtg aggccctgag 1020
aggtctctcc ccaatcttgt accaatttta tcatgaggat gtcacccttg ggaacagctc 1080
ggcccccctc ggaggagggt cctccttcaa cctctctttg actgcagaac attctggaaa 1140
ctactcctgt gaggccaaca accgcccgtg ggcccagtgc agtgaggcag tgccagtctc 1200
catctcagga cctgatggct atagaagaga cctcatgaca gctggagttc tctggggact 1260
gttctgtgtc cttgtgttca ctggtgttgc tttgtctgtg tatgccttgt tccacaagat 1320
atcaggagaa agttctgcca ctaatgaacc cagaggggct tccaggccaa atcctcaaga 1380
gttcacctat tcaagcccaa cccagacat ggaggagctg cagccagtgt atgtcaatgt 1440
gggctctgta gatgtggatg tggtttatte tcaggtcttg agcatgcagc agccagaaa 1500
ctcagcaaac atcaggacac ttctggagaa caaggactcc caagtcatct actctctct 1560
gaagaaatca taacacttgg aggaatcaga aggggaagtc aacagcaagg atggggcacc 1620
attaagactt gctataaaac cttatgaaaa tgcttgaggc ttatcacctg ccacagccag 1680
aacgtgcctc agggggcacc tctgtctcatt tttgtcctga tgatgtttct tctccaatat 1740
ctctctttac ctatcaatat tcattgaact gctgctacat ccagacactg tgcaataaaa 1800
ttattttctg tacctctctt taagcaatca gtgtgtaaag atttgaggga agaataaata 1860
agagatacaa ggtctcactt tcatctactg tgaagtgatg agaacaggac ttgatagtgg 1920
tgtattaaat tatttatgtg ctgctggata cagtttgcta atattttgtt gagaattttt 1980
gcaaatatgt tcattgggaa tattggcctg aaattttctt ttccactgtg tctctgccag 2040
aatgtttgta tcaggctgat gctggcttca tagaatgagt tagggcaggag cctctcctcc 2100
ttgatttttt ggcatagttt cagcaggatt ggtaccagtt attctttctg catctgtgag 2160
aatlcagcta tgaatccatc tgggtctaggg cttttgtgtt ggttggttaag ttttttatta 2220
ctaattcaac ttcagcgctt gatattggtc taggaggggt ttctgtctct tcttggttca 2280
atcttgggag attgtgtgtt tccaggaatt tagccgttcc ctcagatttt tcttctttat 2340
gtgcacgcac ttgagtgtaa acataactta tatgcactgg gaaacccaaa aatctgtgtg 2400
acttgcttta ttgcagcatt tgtttttatt tggtagtctg gaactgaacc tgcaatatca 2460
ccaaagtatg catalagttg caaaaatgtg atttttgaca tagtaaatat gagtattttg 2520
aataaactat gatattctt ttgtaagtat atagaataaa atgtaataaa tct 2573

```

```

<210> 11
<211> 423
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> Description of Artificial Sequence: /note =
        synthetic construct

```

```

<400> 11
cattacgcca gggcccgagg gaaaccagga ggactttctg coactggaac atctagtcac 60
agtcctagcg agtgtcagga gccttctctg tccaggcctt ccaggataga ccctcaagag 120
ccactcactc ctanaccact agccccaatg gagctggagc caatgtacag caatgtaaaat 180
cctggagata gcaacccgat ttattcccag atctggagca tccagcatic aaagaaaaac 240
tcagctaatt gtccaatgat gcatcaagag catgaggaaac ttacagtctc ctattcagaa 300
ctgaagaaga cacaccaga cgaactctga ggggaggeta gcagcagagg cagggcccat 360
gaagaagatg atgaagaaaa ctatgagaat gtaccacgtg tattactggt ctcagaccac 420
tag 423

```

10

20

30

40

<210> 12  
 <211> 2416  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence:/note =  
 synthetic construct

<400> 12  
 gtctcatctg agtagcagct tectgcectc ctctctggag ataagtcggg ctttttggtga 60  
 gacagacttt cccaaccctc tgcccggccg gtgcccctgc ttctgtggct gctgctctg 120  
 atcctgactc ctggaagaga acaatcaggg gtgcccctaa aagctgtact tctctcaat 180  
 cctccatggt ccacagcctt caaaggagaa aaagtggctc tcatatgcag cagcatatca 240  
 cattccctag cccagggaga cacatattgg tatcacgatg agaagttgtt gaaaataaaa 300  
 catgacaaga tccaaattac agagcctgga aattaccaat gtaagaccog aggatcctcc 360  
 ctacgtgatg ccgtgcattgt ggaattttca cccgactggc tgatcctgca ggctttacat 420  
 octgtctttg aaggagacaa tgtcattctg agatgtcagg ggaagacaa caaaaacact 480  
 catcaaaagg ttactacaa ggatggaaaa cagcttctca atagttataa tttagagaag 540  
 atcacagtga attcagttct cagggataat agcaaatatc attgtactgc ttataggaag 600  
 ttttacatac ttgacattga agtaacttca aaaccctaa atalccaagt tcaagagctg 660  
 tttctacatc ctgtgctgag agccagctct tccacgcca tagaggggag tcccatgacc 720  
 ctgacctgtg agaccagct ctctccacag aggccagatg tccagctgca attctccctc 780  
 ttacagata gccagaccct cggattgggc tggagcaggt ccccgagact ccagatccct 840  
 gccatgttga ctgaagactc agggctcttac tgggtgtgag tggagacagt gactcacagc 900  
 atcaaaaaaa ggagcctgag atctcagata cgtgtacaga gagtccctgt gtctaagtgt 960  
 aatctagaga tccggccac cggaggcgag ctgattgaag gaaaaatat ggtccttatt 1020  
 tgctcagtag cccaggttgc agggactgtc acattctctc ggcacaaaga aggaagagta 1080  
 agaagcctgg gtagaaagac ccagcgttcc ctgttggcag agctgcatgt tctcaccgtg 1140  
 aaggagagtg atgcaggag atactactgt gcagctgata acgttcacag ccccatctc 1200  
 agcagctgga ttctagtcac cgtgagaatt ccggtatctc accctgtctc caccttcagg 1260  
 gctcccaggg cccacactgt ggtgggggac ctgctggagc ttactgtga gtccctgaga 1320  
 ggctctcccc cgtactctga ccgattttat catgaggacg tccacctggg gaacagctca 1380  
 gccacctctg gaggaggagc ctctctcaac ctctctctga ctgcagaaca ttctggaaac 1440  
 tactcctgtg atgcagacaa tggcctgggg gccagcaca gtcatggagt gagtctcagg 1500  
 gtacagttcc cgggtgtctg ccccgctctc accctcaggg ctcccggggc ccaggctgtg 1560  
 gtggggggac tgctggagct tcaactgtgag tccctgagag gctccttccc gatcctgtac 1620  
 tgggtttatc acgaggatga caccctgggg aacatctcgg cccactctgg aggaggggca 1680  
 tccctcaacc tctctctgac tacagaacat tctggaaact actcatgtga ggttgcaat 1740  
 ggcttggggg cccagcacag taaagtgggt acaactcaatg ttacaggaac ttccaggaac 1800  
 agaacaggcc ttaccgctgc gggaatcacg gggtgtgtgc tcagcatcct cgtccttgc 1860  
 gctgctgctg ctctgctgca ttacgccagg gcccgaaagg aaccaggagg actttctgcc 1920  
 actggaacat ctagtccacg tcttagcagag tctcaggagc ctctctctgc caggccttcc 1980  
 aggatagacc ctcaagagcc cactcactct aaaccactag ccccaatgga gctggagcca 2040  
 atgtacagca atgcaaatcc tggagatagc aaccgattt attccagat ctggagcatc 2100  
 cagcatacaa aagaaaactc agctaattgt ccaatgatgc atcaagagca tgaggaaact 2160  
 acagtctctt attcagaact gaagaagaca caccagacg actctgcagg ggaggctagc 2220  
 agcagaggca gggcccatga agaagatgat gaagaaaact atgagaatgt accacgtgta 2280  
 ttactggcct cagaccacta gcccttacc cagagtggcc cacaggaaac agcctgcacc 2340  
 attttttttt ctgttctctc caaccacaca tcatccatct ctcagagctc tgctctctac 2400  
 gaggtctggc tgcagg 2416

10

20

30

<210> 13  
 <211> 873  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence:/note =  
 synthetic construct

40



```

<400> 13
gagctgtttt tgatagccag cccctcccat cccacagagg ggagccaggt gacctgacg      60
tgtaagatgc cctttctaca gatttcagat gccagttcc agttctgctt ttccagagac      120
acccgggccc tgggcccagg ctggagcagc tcccccaagc tccagatgcg tggcatgtgg      180
aaagaagaca cagggtcata ctggtgcgag gcacagacaa tggcgtccaa agtcttgagg      240
agcaggagat ccagataaaa tgtgcacagg gtccctgtcg ctgagtgtgag ctggagact      300
cagcccccag gaggacaggt gatggaggga gacaggctgg tctcatctg ctgagttgct      360
atgggcacag gagacatcac ctctctttgg tacaaagggg ctgtagggtt aaaccttcag      420
tcaaaagacc agcgttcact gacagcagag tatgagattc cttcagttag ggagagtgat      480
gctgagcaat attactgtgt agctgaaaat ggctatggtc ccagcccccag tgggctgggtg      540
agcatcactg tcagaatccc ggtgtctcgc ccaatcctca tgcacagggc tcccaggggcc      600
caggctgcag tggaggatgt gctggagctt cactgtgagg ccctgagagg ctctcctcca      660
atctgttact ggttttatca cgaggatata accctgggga gcaggctggc cccctctgga      720
ggaggagcct ccttcaacct ttccctgact gaagaacatt ctggaaacta ctctgtgag      780
gccacaatg gcctgggggc ccagcgcagt gaggcgggtg cactcaactt cacagtgcct      840
actggggcca gaagcaatca tcttacctca gga      873

```

10

```

<210> 14
<211> 1137
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:/note =
        synthetic construct

```

```

<400> 14
acccttgtgg gcgctcttct tgtcttcgaa ggagacagca tcgttctgaa atgccaggga      60
gaacagaact ggaaaattca gaagatggct taccataagg ataacaaaga gttatctgtt      120
ttcaaaaaat tctcagattt ccttatccaa atlgcagttt taagtacag tggtaactat      180
ttctgttagta ccaaaggaca actctttctc tgggataaaa ctcaaatat agtaaaagata      240
aaagtccaa agctctttca acgtctgtgt ctgactgccca gctcctcca gcccatogaa      300
gggggtccag tgagcctgaa atgtgagacc cggtctcttc cacagagggt ggalgttcaa      360
ctccagttct gcttcttcag agaaaaccag gtccctgggt caggctggag cagctctccg      420
gagctccaga tttctgccgt gtggagtcaa gacacagggt ctactgggtg caaggcagaa      480
acgggtgactc acaggatcag aaaaacagac ctccaatccc agattcacgt gcagagaatc      540
cccattctta atgtlaagctt ggagatccgg gcccccgggg gacaggtgac tgaaggacaa      600
aaactgatcc tgctctgctc agtggtctgg ggtacaggaa atgtcacatt ctctgtgtac      660
agagaggcca caggaaaccag tatgggaaag aaaaccagc gttcctgttc agcagagctg      720
gagatcccag ctgtgaaaga gattgatgcc ggcaaatatt actgtagagc tgacaacggc      780
catgtgccta tccagagcaa ggtgtgtaat atccctgtga gaattccagt gtctcgccct      840
gtcctcacc tcagggtctc tggggcccag gctgcagtgg gggacctgct ggagcttcac      900
tgtgaggccc tgagaggctc tcccccaat ttgtaccaat ttatcatga ggaatgcacc      960
cttggaacaa gctcggcccc ctctggagga ggggctcct tcaacctctc ttgtactgca      1020
gaacattctg gaaactactc ctgtgaggcc aacaacggcc tggggggcca gtgcagtga      1080
gcagtgcacg tctccatctc aggacctgat ggtatagaa gagacctcat gacagct      1137

```

20

```

<210> 15
<211> 1659
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

```

30

```

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:/note =
        synthetic construct

```

```

<400> 15
gtggcccaaa aagctgtact tctcctcaat cctccatggt ccacagcctt caaaggagaa      60
aaagtggctc tcatatgcag cagcatatca cattccctag ccaggggaga cacatatgtg      120
tatcacgatg agaagttgtt gaaaaataaa catgacaaga tccaaattac agagcctgga      180
aattaccaat gtaagacccg aggatcctcc ctgagtgatg ccgtgcatgt ggaattttca      240

```

40

```

ccccgactggc tgatcctgca ggctttacat cctgtctttg aaggagacaa tgcattcttg 300
agatgtcagg ggaagacaa caaaaacact catcaaaagg ttactacaa ggatggaaaa 360
cagcttctcta atagttataa tttagagaag atcacagtga attcagttctc cagggataat 420
agcaaatatc attgtactgc ttataggaag ttttacatac ttgacattga agtaacttca 480
aaacccctaa atatccaagt tcaagagctg tttctacatc ctgtgtgtgag agccagctct 540
tccacgcccc tagaggggag tcccatgacc ctgacctgtg agaccagct ctctccacag 600
aggccagatg tccagctgca attctccctc ttcagagata gccagacctc cggattgggc 660
tggagcaggt ccccagact ccagatccct gccatgtgga ctgaagactc agggctctac 720
tgggtgtgagg tggagacagt gactcacagc atcaaaaaaa ggagcctgag atctcagata 780
cgtgtacaga gagtccctgt gtctaattgt aatctagaga tccggccac cggagggcag 840
ctgattgaag gagaaaaatg ggtccttatt tgcctagtag ccaggggttc agggactgtc 900
acattctcct ggcaaaaaga aggaagagta aagagcctgg gtagaagac ccagcgttcc 960
ctgttggcag agctgcattg tctcacctgt aaggagagtg atgcaggag atactactgt 1020
gcagctgata acgttcacag ccccatcctc agcacgtgga ttcagatcac cgtgagaatt 1080
ccggtatctc accctgtcct cacttcagg gctcccaggg cccacactgt ggtgggggac 1140
ctgttggagc ttcactgtga gtccctgaga ggtctctccc cgtactgtga cggattttat 1200
catgaggagc tcacccctgg gaacagctca gccccctctg gaggaggagc ctcttcaac 1260
ctctctctga ctgcagaaca ttctggaaac tactctctgt atgcagacaa tggcctgggg 1320
gccagcaca gtcctcctgt gactctcagg gtcacagttc cgggtgtctc cccgctctc 1380
accctcaggg ctccgggggc ccaggctgtg gtgggggacc tgcctggagc tccactgtgag 1440
tccctgagag gctccttccc gatcctgtac tggttttatc acgaggatga cacttgggg 1500
aacatctcgg cccactctgg agggagggga tccctcaacc tctctctgac tacagaacat 1560
tctggaaact actcatgtga ggtgacaat ggcctggggg ccagcacag taaagtgggt 1620
aactcaatg ttacaggaac ttccaggaac agaacaggc 1659

```

```

<210> 16
<211> 423
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:/note =
        synthetic construct

```

```

<400> 16
cattacgcca gggccgaag gaaaccagga ggactttctg ccactggaac atctagtcac 60
agtctatgag agtgtcagg gcttctctcg tccaggcctt ccaggataga cctcaagag 120
cccactcact ctaaaccaat agccccaatg gagctggagc caatgtacag caatgcaaat 180
cctggagata gcaacccgat ttattccag atctggagca tccagcatac aaaagaaaac 240
tcagctaatt gtccaatgat gcatcaagag catgaggaac ttacagtcct ctattcagaa 300
ctgaagaaga cacacccaga cgactctgca ggggaggcta gcagcagag cagggcccat 360
gaagaagatg atgaagaaaa ctatgagaat gtaccacgtg tattactggc ctcagaccac 420
tag 423

```

```

<210> 17
<211> 2151
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:/note =
        synthetic construct

```

```

<400> 17
gtggcccaaa aagctgtact tctctcaat cctccatggt ccacagcctt caaaggagaa 60
aaagtggctc tcatatgcag cagcatatca cattccctag ccaggaggaga cacatattgg 120
tatcccgatg agaagtgtt gaaaaataaaa catgacaaga tccaaattac agagcctgga 180
aattaccaat gtaagacccg aggatcctcc ctcaagtatg ccgtgcattg ggaattttca 240
ccccgactggc tgatcctgca ggctttacat cctgtctttg aaggagacaa tgcattcttg 300
agatgtcagg ggaagacaa caaaaacact catcaaaagg ttactacaa ggatggaaaa 360
cagcttctcta atagttataa tttagagaag atcacagtga attcagttctc cagggataat 420

```

10

20

30

40

```

agcaaatatc attgtactgc ttataggaag ttttacatac ttgacattga agtaacttca 480
aaaccocctaa atatccaagt tcaagagctg tttctacatc ctgtgtctgag agccagctct 540
tccacgcca tagaggggag tcccatgacc ctgacctgtg agaccagct ctctccacag 600
aggccagatg tccagctgca attctccctc ttcagagata gccagaccct cggattgggc 660
tggagcaggt cccccagact ccagatccct gccatgtgga ctgaagactc agggctctac 720
tgggtgtgag tggagacagt gactcacagc atcaaaaaaa ggagcctgag atctcagata 780
cgtgtacaga gactccctgt gtctaattgt aatctagaga tccggccac cggagggcag 840
ctgattgaag gagaaaaatatt ggtccttatt tgcctagtag ccagggttc agggactgtc 900
acattctctt ggcacaaaga aggaagagta agaagcctgg gtgaaagac ccagcgttcc 960
ctgttgccag agctgcattg tctcacctgt aaggagagtg atgcaggag atactactgt 1020
gcagctgata acgttcacag ccccatctc agcacgtgga ttccagtcac cgtgagaatt 1080
cgggtatctc accctgtctt caccctcagg gctcccaggg cccacactgt ggtgggggac 1140
ctgttgagc ttactgttga gtccctgaga ggctctcccc cgatctctga ccgattttat 1200
catgaggagc tcacctggg gaacagctca gcccctctg gaggaggagc ctcttcaac 1260
ctctctctga ctgcagaaca ttctggaac tactctgtg atgcagaca tggcctgggg 1320
gcccagcaca gtctggagt gactctcagg gtccagttc cgtgtctctg ccccgctctc 1380
accctcaggc ctcccgggc ccagggtgtg gtgggggacc tgcaggagct tccctgtgag 1440
tccctgagag gctccttccc gatcctgtac tggttttatc acgaggatga caccctgggg 1500
aacatctctg cccactctgg agggagggca tcttcaaac tctctctgac tacagaacat 1560
tctgaaaact actcatgtga ggctgacaat ggctggggg cccagcacag taaagtggtg 1620
acactcaatg ttacaggaac ttccaggaac agaacaggcc ttaccgctgc gggatcacg 1680
gggctgtgtc tcagcactct cgtccttctg gtgtgtctg ctctgtgtga ttaccgcagg 1740
gcccgaaggc aaccaggagg actttctgcc actggaacat ctagtccag tccatagcag 1800
tgtcaggagc ctctctctgc caggccttcc aggatagacc ctcaagagcc cactcactct 1860
aaaccactag ccccaatgga gctggagcca atgtacagca atgcaaatcc tggagatagc 1920
aaccgattt attcccagat ctggagcacc cagcatataa aagaaaactc agctaattgt 1980
ccaatgatgc atcaagagca tgaggaaact acagtctctc attcagaact gaagaagaca 2040
caccagagc actctgcagg ggaggctagc agcagaggca gggcccatga agaagatgat 2100
gaagaaaact atgagaatgt accacgtgta ttactggcct cagaccacta g 2151

```

<210> 18  
 <211> 315  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence:/note =  
 synthetic construct

```

<400> 18
agatcctgga gaaaagctgg gccccttcca tccagatac caaccacagc tccaggtgga 60
gagcagtgcc cactatatgc caacgtgcat caccagaaag ggaasgatga aggtgttctc 120
tactctgtgg tgcatagaac ctcaaagagg agtgaagcca ggtctgtctg gttcaccgtg 180
gggagaaagg acagtcttat catctgtgcy gaggtgagat gctgcagccc cagtggaggt 240
tcatccacgg aggtgaatat gagaagcagg actctccaag aaccocctag cgactgtgag 300
gaggttctct gctag 315

```

<210> 19  
 <211> 870  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence:/note =  
 synthetic construct

```

<400> 19
actgtctggc tgtacctcca agcctggcca aaccctgtgt ttgaaggaga tgccctgact 60
ctgcgatgtc agggatggaa gaatacacca ctgtctcagg tgaagttcta cagagatgga 120
aaattctctc atttctctaa ggaaccacag actctgtcca tgggagcagc aacagtgcag 180
agccgtggcc agtacagctg ctctgggcag gtgatgtata ttccacagac attcacacaa 240

```

10

20

30

40

```

acttcagaga ctgccatggt tcaagtccaa gagctgttcc caccctcctgt gctgagtgcc 300
atccccctctc ctgagccccc agagggttagc ctggtgaccc tgagatgtca gacaaagctg 360
caccctctga ggtcagcctt gaggtctcctt ttctccttcc acaaggacgg ccacaccttg 420
caggacaggg gccctcaccg agaactctgc atcccgaggag ccaaggaggg agactctggg 480
ctttactggt gtgaggtggc ccctgagggg ggccagggtcc agaagcagag cccccagctg 540
gaggtcagag tgcaggctcc tgtatcccg cctgtgtcca ctctgcacca cgggcctgct 600
gaccctgctg tgggggacat ggtgcagctc ctctgtgagg cacagagggg clccccctcg 660
atcctgtatt cctctacct tgatgagaag attgtgggga accactcagc tccctgtggt 720
ggaaccacct cctcctctct cccagtgaag tcagaacagg atgctgggaa ctactcctgc 780
gaggtcgaga acagtgtctc cagagagagg agtgagccca agaagctgtc tctgaagggt 840
tctcaagtct tgttcaactc cgcagcaac

```

```

<210> 20
<211> 1257
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:/note =
synthetic construct

```

```

<400> 20
actgtctggc tgtacctcca agcctggcca aaccctgtgt ttgaaggaga tgccctgact 60
ctgcgatgtc agggatggaa gaatacacca ctgtctcagg tgaagttcta cagagatgga 120
aaattccttc atttctctaa ggaaccacag actctgtcca tgggagcagc aacagtgcag 180
agccgtggcc agtacagctg ctctgggcag gtgatgtata ttccacagac attcacacaa 240
acttcagaga ctgccatggt tcaagtccaa gagctgttcc caccctcctgt gctgagtgcc 300
atccccctctc ctgagccccc agagggttagc ctggtgaccc tgagatgtca gacaaagctg 360
caccctctga ggtcagcctt gaggtctcctt ttctccttcc acaaggacgg ccacaccttg 420
caggacaggg gccctcaccg agaactctgc atcccgaggag ccaaggaggg agactctggg 480
ctttactggt gtgaggtggc ccctgagggg ggccagggtcc agaagcagag cccccagctg 540
gaggtcagag tgcaggctcc tgtatcccg cctgtgtcca ctctgcacca cgggcctgct 600
gaccctgctg tgggggacat ggtgcagctc ctctgtgagg cacagagggg clccccctcg 660
atcctgtatt cctctacct tgatgagaag attgtgggga accactcagc tccctgtggt 720
ggaaccacct cctcctctct cccagtgaag tcagaacagg atgctgggaa ctactcctgc 780
gaggtcgaga acagtgtctc cagagagagg agtgagccca agaagctgtc tctgaagggt 840
tctcaagtct tgttcaactc cgcagcaac tggctggttc cttggtctcc tgcgagcctg 900
cttggcctga tggttattgc tgcctgactt ctggtttatg tgagatcctg gaaaaagct 960
gggcccccttc catccagat accaccaca gctccagggt gagagcagtg cccactatat 1020
gccaacgtgc ataccagaa agggaaagat gaagggtgtt tctactctgt ggtgcataga 1080
acctcaaaga ggagtgaagc caggtctgct gagttcaccg tggggagaaa ggacagttct 1140
atcatctgtg cggaggtgag atgctgcag cccagtgagg ttcatccac ggaggtgaat 1200
atgagaagca ggactctcca agaaccctt agcagctgtg agggaggttct ctgctag 1257

```

```

<210> 21
<211> 292
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:/note =
synthetic construct

```

```

<400> 21
Ala Glu Leu Phe Leu Ile Ala Ser Pro Ser His Pro Thr Glu Gly Ser
1 5 10 15
Pro Val Thr Leu Thr Cys Lys Met Pro Phe Leu Gln Ser Ser Asp Ala
20 25 30
Gln Phe Gln Phe Cys Phe Phe Arg Asp Thr Arg Ala Leu Gly Pro Gly
35 40 45

```

10

20

30

40

Trp Ser Ser Ser Pro Lys Leu Gln Ile Ala Ala Met Trp Lys Glu Asp  
 50 55 60  
 Thr Gly Ser Tyr Trp Cys Glu Ala Gln Thr Met Ala Ser Lys Val Leu  
 65 70 75 80  
 Arg Ser Arg Arg Ser Gln Ile Asn Val His Arg Val Pro Val Ala Asp  
 85 90 95  
 Val Ser Leu Glu Thr Gln Pro Pro Gly Gly Gln Val Met Glu Gly Asp  
 100 105 110  
 Arg Leu Val Leu Ile Cys Ser Val Ala Met Gly Thr Gly Asp Ile Thr  
 115 120 125  
 Phe Leu Trp Tyr Lys Gly Ala Val Gly Leu Asn Leu Gln Ser Lys Thr  
 130 135 140  
 Gln Arg Ser Leu Thr Ala Glu Tyr Glu Ile Pro Ser Val Arg Glu Ser  
 145 150 155 160  
 Asp Ala Glu Gln Tyr Tyr Cys Val Ala Glu Asn Gly Tyr Gly Pro Ser  
 165 170 175  
 Pro Ser Gly Leu Val Ser Ile Thr Val Arg Ile Pro Val Ser Arg Pro  
 180 185 190  
 Ile Leu Met Leu Arg Ala Pro Arg Ala Gln Ala Val Glu Asp Val  
 195 200 205  
 Leu Glu Leu His Cys Glu Ala Leu Arg Gly Ser Pro Pro Ile Leu Tyr  
 210 215 220  
 Trp Phe Tyr His Glu Asp Ile Thr Leu Gly Ser Arg Ser Ala Pro Ser  
 225 230 235 240  
 Gly Gly Gly Ala Ser Phe Asn Leu Ser Leu Thr Glu Glu His Ser Gly  
 245 250 255  
 Asn Tyr Ser Cys Glu Ala Asn Asn Gly Leu Gly Ala Gln Arg Ser Glu  
 260 265 270  
 Ala Val Thr Leu Asn Phe Thr Val Pro Thr Gly Ala Arg Ser Asn His  
 275 280 285  
 Leu Thr Ser Gly  
 290

10

<210> 22  
 <211> 380  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

20

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence:/note =  
 synthetic construct

<400> 22  
 Leu Thr Leu Val Ala Pro Ser Ser Val Phe Glu Gly Asp Ser Ile Val  
 1 5 10 15  
 Leu Lys Cys Gln Gly Glu Gln Asn Trp Lys Ile Gln Lys Met Ala Tyr  
 20 25 30  
 His Lys Asp Asn Lys Glu Leu Ser Val Phe Lys Lys Phe Ser Asp Phe  
 35 40 45  
 Leu Ile Gln Ser Ala Val Leu Ser Asp Ser Gly Asn Tyr Phe Cys Ser  
 50 55 60  
 Thr Lys Gly Gln Leu Phe Leu Trp Asp Lys Thr Ser Asn Ile Val Lys  
 65 70 75 80  
 Ile Lys Val Gln Glu Leu Phe Gln Arg Pro Val Leu Thr Ala Ser Ser  
 85 90 95  
 Phe Gln Pro Ile Glu Gly Gly Pro Val Ser Leu Lys Cys Glu Thr Arg  
 100 105 110  
 Leu Ser Pro Gln Arg Leu Asp Val Gln Leu Gln Phe Cys Phe Phe Arg  
 115 120 125  
 Glu Asn Gln Val Leu Gly Ser Gly Trp Ser Ser Ser Pro Glu Leu Gln  
 130 135 140

30

40

```

Ile Ser Ala Val Trp Ser Glu Asp Thr Gly Ser Tyr Trp Cys Lys Ala
145      150      155      160
Glu Thr Val Thr His Arg Ile Arg Lys Gln Ser Leu Gln Ser Gln Ile
      165      170      175
His Val Gln Arg Ile Pro Ile Ser Asn Val Ser Leu Glu Ile Arg Ala
      180      185      190
Pro Gly Gly Gln Val Thr Glu Gly Gln Lys Leu Ile Leu Leu Cys Ser
      195      200      205
Val Ala Gly Gly Thr Gly Asn Val Thr Phe Ser Trp Tyr Arg Glu Ala
      210      215      220
Thr Gly Thr Ser Met Gly Lys Lys Thr Gln Arg Ser Leu Ser Ala Glu
225      230      235      240
Leu Glu Ile Pro Ala Val Lys Glu Ser Asp Ala Gly Lys Tyr Tyr Cys
      245      250      255
Arg Ala Asp Asn Gly His Val Pro Ile Gln Ser Lys Val Val Asn Ile
      260      265      270
Pro Val Arg Ile Pro Val Ser Arg Pro Val Leu Thr Leu Arg Ser Pro
      275      280      285
Gly Ala Gln Ala Ala Val Gly Asp Leu Leu Glu Leu His Cys Glu Ala
290      295      300
Leu Arg Gly Ser Pro Pro Ile Leu Tyr Gln Phe Tyr His Glu Asp Val
305      310      315      320
Thr Leu Gly Asn Ser Ser Ala Pro Ser Gly Gly Ala Ser Phe Asn
      325      330      335
Leu Ser Leu Thr Ala Glu His Ser Gly Asn Tyr Ser Cys Glu Ala Asn
      340      345      350
Asn Gly Leu Gly Ala Gln Cys Ser Glu Ala Val Pro Val Ser Ile Ser
      355      360      365
Gly Pro Asp Gly Tyr Arg Arg Asp Leu Met Thr Ala
      370      375      380

```

```

<210> 23
<211> 140
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:/note =
      synthetic construct

```

```

<400> 23
His Tyr Ala Arg Ala Arg Arg Lys Pro Gly Gly Leu Ser Ala Thr Gly
1      5      10      15
Thr Ser Ser His Ser Pro Ser Glu Cys Gln Glu Pro Ser Ser Arg
      20      25      30
Pro Ser Arg Ile Asp Pro Gln Glu Pro Thr His Ser Lys Pro Leu Ala
      35      40      45
Pro Met Glu Leu Glu Pro Met Tyr Ser Asn Ala Asn Pro Gly Asp Ser
      50      55      60
Asn Pro Ile Tyr Ser Gln Ile Trp Ser Ile Gln His Thr Lys Glu Asn
      65      70      75      80
Ser Ala Asn Cys Pro Met Met His Gln Glu His Glu Glu Leu Thr Val
      85      90      95
Leu Tyr Ser Glu Leu Lys Lys Thr His Pro Asp Asp Ser Ala Gly Glu
      100      105      110
Ala Ser Ser Arg Gly Arg Ala His Glu Glu Asp Asp Glu Glu Asn Tyr
      115      120      125
Glu Asn Val Pro Arg Val Leu Leu Ala Ser Asp His
      130      135      140

```

```

<210> 24

```

10

20

30

40

<211> 554  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence:/note =  
 synthetic construct

<400> 24  
 Gly Val Ala Pro Lys Ala Val Leu Leu Leu Asn Pro Pro Trp Ser Thr  
 1 5 10 15  
 Ala Phe Lys Gly Glu Lys Val Ala Leu Ile Cys Ser Ser Ile Ser His  
 20 25 30  
 Ser Leu Ala Gln Gly Asp Thr Tyr Trp Tyr His Asp Glu Lys Leu Leu  
 35 40 45  
 Lys Ile Lys His Asp Lys Ile Gln Ile Thr Glu Pro Gly Asn Tyr Gln  
 50 55 60  
 Cys Lys Thr Arg Gly Ser Ser Leu Ser Asp Ala Val His Val Glu Phe  
 65 70 75 80  
 Ser Pro Asp Trp Leu Ile Leu Gln Ala Leu His Pro Val Phe Glu Gly  
 85 90 95  
 Asp Asn Val Ile Leu Arg Cys Gln Gly Lys Asp Asn Lys Asn Thr His  
 100 105 110  
 Gln Lys Val Tyr Tyr Lys Asp Gly Lys Gln Leu Pro Asn Ser Tyr Asn  
 115 120 125  
 Leu Glu Lys Ile Thr Val Asn Ser Val Ser Arg Asp Asn Ser Lys Tyr  
 130 135 140  
 His Cys Thr Ala Tyr Arg Lys Phe Tyr Ile Leu Asp Ile Glu Val Thr  
 145 150 155 160  
 Ser Lys Pro Leu Asn Ile Gln Val Gln Leu Phe Leu His Pro Val  
 165 170 175  
 Leu Arg Ala Ser Ser Ser Thr Pro Ile Glu Gly Ser Pro Met Thr Leu  
 180 185 190  
 Thr Cys Glu Thr Gln Leu Ser Pro Gln Arg Pro Asp Val Gln Leu Gln  
 195 200 205  
 Phe Ser Leu Phe Arg Asp Ser Gln Thr Leu Gly Leu Gly Trp Ser Arg  
 210 215 220  
 Ser Pro Arg Leu Gln Ile Pro Ala Met Trp Thr Glu Asp Ser Gly Ser  
 225 230 235 240  
 Tyr Trp Cys Glu Val Glu Thr Val Thr His Ser Ile Lys Lys Arg Ser  
 245 250 255  
 Leu Arg Ser Gln Ile Arg Val Gln Arg Val Pro Val Ser Asn Val Asn  
 260 265 270  
 Leu Glu Ile Arg Pro Thr Gly Gly Gln Leu Ile Glu Gly Glu Asn Met  
 275 280 285  
 Val Leu Ile Cys Ser Val Ala Gln Gly Ser Gly Thr Val Thr Phe Ser  
 290 295 300  
 Trp His Lys Glu Gly Arg Val Arg Ser Leu Gly Arg Lys Thr Gln Arg  
 305 310 315 320  
 Ser Leu Leu Ala Glu Leu His Val Leu Thr Val Lys Glu Ser Asp Ala  
 325 330 335  
 Gly Arg Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Asn Val His Ser Pro Ile Leu Ser  
 340 345 350  
 Thr Trp Ile Arg Val Thr Val Arg Ile Pro Val Ser His Pro Val Leu  
 355 360 365  
 Thr Phe Arg Ala Pro Arg Ala His Thr Val Val Gly Asp Leu Leu Glu  
 370 375 380  
 Leu His Cys Glu Ser Leu Arg Gly Ser Pro Pro Ile Leu Tyr Arg Phe  
 385 390 395 400  
 Tyr His Glu Asp Val Thr Leu Gly Asn Ser Ser Ala Pro Ser Gly Gly  
 405 410 415

10

20

30

40

Gly Ala Ser Phe Asn Leu Ser Leu Thr Ala Glu His Ser Gly Asn Tyr  
 420 425 430  
 Ser Cys Asp Ala Asp Asn Gly Leu Gly Ala Gln His Ser His Gly Val  
 435 440 445  
 Ser Leu Arg Val Thr Val Pro Val Ser Arg Pro Val Leu Thr Leu Arg  
 450 455 460  
 Ala Pro Gly Ala Gln Ala Val Val Gly Asp Leu Leu Glu Leu His Cys  
 465 470 475 480  
 Glu Ser Leu Arg Gly Ser Phe Pro Ile Leu Tyr Trp Phe Tyr His Glu  
 485 490 495  
 Asp Asp Thr Leu Gly Asn Ile Ser Ala His Ser Gly Gly Gly Ala Ser  
 500 505 510  
 Phe Asn Leu Ser Leu Thr Thr Glu His Ser Gly Asn Tyr Ser Cys Glu  
 515 520 525  
 Ala Asp Asn Gly Leu Gly Ala Gln His Ser Lys Val Val Thr Leu Asn  
 530 535 540  
 Val Thr Gly Thr Ser Arg Asn Arg Thr Gly  
 545 550

10

<210> 25  
 <211> 717  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence:/note =  
 synthetic construct

<400> 25  
 Gly Val Ala Pro Lys Ala Val Leu Leu Leu Asn Pro Pro Trp Ser Thr  
 1 5 10 15  
 Ala Phe Lys Gly Glu Lys Val Ala Leu Ile Cys Ser Ser Ile Ser His  
 20 25 30  
 Ser Leu Ala Gln Gly Asp Thr Tyr Trp Tyr His Asp Glu Lys Leu Leu  
 35 40 45  
 Lys Ile Lys His Asp Lys Ile Gln Ile Thr Glu Pro Gly Asn Tyr Gln  
 50 55 60  
 Cys Lys Thr Arg Gly Ser Ser Leu Ser Asp Ala Val His Val Glu Phe  
 65 70 75 80  
 Ser Pro Asp Trp Leu Ile Leu Gln Ala Leu His Pro Val Phe Glu Gly  
 85 90 95  
 Asp Asn Val Ile Leu Arg Cys Gln Gly Lys Asp Asn Lys Asn Thr His  
 100 105 110  
 Gln Lys Val Tyr Tyr Lys Asp Gly Lys Gln Leu Pro Asn Ser Tyr Asn  
 115 120 125  
 Leu Glu Lys Ile Thr Val Asn Ser Val Ser Arg Asp Asn Ser Lys Tyr  
 130 135 140  
 His Cys Thr Ala Tyr Arg Lys Phe Tyr Ile Leu Asp Ile Glu Val Thr  
 145 150 155 160  
 Ser Lys Pro Leu Asn Ile Gln Val Gln Glu Leu Phe Leu His Pro Val  
 165 170 175  
 Leu Arg Ala Ser Ser Thr Pro Ile Glu Gly Ser Pro Met Thr Leu  
 180 185 190  
 Thr Cys Glu Thr Gln Leu Ser Pro Gln Arg Pro Asp Val Gln Leu Gln  
 195 200 205  
 Phe Ser Leu Phe Arg Asp Ser Gln Thr Leu Gly Leu Gly Trp Ser Arg  
 210 215 220  
 Ser Pro Arg Leu Gln Ile Pro Ala Met Trp Thr Glu Asp Ser Gly Ser  
 225 230 235 240  
 Tyr Trp Cys Glu Val Glu Thr Val Thr His Ser Ile Lys Lys Arg Ser  
 245 250 255

20

30

40



Leu Arg Ser Gln Ile Arg Val Gln Arg Val Pro Val Ser Asn Val Asn  
 260 265 270  
 Leu Glu Ile Arg Pro Thr Gly Gly Gln Leu Ile Glu Gly Glu Asn Met  
 275 280 285  
 Val Leu Ile Cys Ser Val Ala Gln Gly Ser Gly Thr Val Thr Phe Ser  
 290 295 300  
 Trp His Lys Glu Gly Arg Val Arg Ser Leu Gly Arg Lys Thr Gln Arg  
 305 310 315 320  
 Ser Leu Leu Ala Glu Leu His Val Leu Thr Val Lys Glu Ser Asp Ala  
 325 330 335  
 Gly Arg Tyr Tyr Cys Ala Ala Asp Asn Val His Ser Pro Ile Leu Ser  
 340 345 350  
 Thr Trp Ile Arg Val Thr Val Arg Ile Pro Val Ser His Pro Val Leu  
 355 360 365  
 Thr Phe Arg Ala Pro Arg Ala His Thr Val Val Gly Asp Leu Leu Glu  
 370 375 380  
 Leu His Cys Glu Ser Leu Arg Gly Ser Pro Pro Ile Leu Tyr Arg Phe  
 385 390 395 400  
 Tyr His Glu Asp Val Thr Leu Gly Asn Ser Ser Ala Pro Ser Gly Gly  
 405 410 415  
 Gly Ala Ser Phe Asn Leu Ser Leu Thr Ala Glu His Ser Gly Asn Tyr  
 420 425 430  
 Ser Cys Asp Ala Asp Asn Gly Leu Gly Ala Gln His Ser His Gly Val  
 435 440 445  
 Ser Leu Arg Val Thr Val Pro Val Ser Arg Pro Val Leu Thr Leu Arg  
 450 455 460  
 Ala Pro Gly Ala Gln Ala Val Val Gly Asp Leu Leu Glu Leu His Cys  
 465 470 475 480  
 Glu Ser Leu Arg Gly Ser Phe Pro Ile Leu Tyr Trp Phe Tyr His Glu  
 485 490 495  
 Asp Asp Thr Leu Gly Asn Ile Ser Ala His Ser Gly Gly Gly Ala Ser  
 500 505 510  
 Phe Asn Leu Ser Leu Thr Thr Glu His Ser Gly Asn Tyr Ser Cys Glu  
 515 520 525  
 Ala Asp Asn Gly Leu Gly Ala Gln His Ser Lys Val Val Thr Leu Asn  
 530 535 540  
 Val Thr Gly Thr Ser Arg Asn Arg Thr Gly Leu Thr Ala Ala Gly Ile  
 545 550 555 560  
 Thr Gly Leu Val Leu Ser Ile Leu Val Leu Ala Ala Ala Ala Leu  
 565 570 575  
 Leu His Tyr Ala Arg Ala Arg Arg Lys Pro Gly Gly Leu Ser Ala Thr  
 580 585 590  
 Gly Thr Ser Ser His Ser Pro Ser Glu Cys Gln Glu Pro Ser Ser Ser  
 595 600 605  
 Arg Pro Ser Arg Ile Asp Pro Gln Glu Pro Thr His Ser Lys Pro Leu  
 610 615 620  
 Ala Pro Met Glu Leu Glu Pro Met Tyr Ser Asn Ala Asn Pro Gly Asp  
 625 630 635 640  
 Ser Asn Pro Ile Tyr Ser Gln Ile Trp Ser Ile Gln His Thr Lys Glu  
 645 650 655  
 Asn Ser Ala Asn Cys Pro Met Met His Gln Glu His Glu Glu Leu Thr  
 660 665 670  
 Val Leu Tyr Ser Glu Leu Lys Lys Thr His Pro Asp Asp Ser Ala Gly  
 675 680 685  
 Glu Ala Ser Ser Arg Gly Arg Ala His Glu Glu Asp Asp Glu Glu Asn  
 690 695 700  
 Tyr Glu Asn Val Pro Arg Val Leu Leu Ala Ser Asp His  
 705 710 715

<210> 26  
 <211> 104

10

20

30

40

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:/note =  
synthetic construct

&lt;400&gt; 26

```

Arg Ser Trp Arg Lys Ala Gly Pro Leu Pro Ser Gln Ile Pro Pro Thr
 1          5          10          15
Ala Pro Gly Gly Glu Gln Cys Pro Leu Tyr Ala Asn Val His His Gln
 20          25          30
Lys Gly Lys Asp Glu Gly Val Val Tyr Ser Val Val His Arg Thr Ser
 35          40          45
Lys Arg Ser Glu Ala Arg Ser Ala Glu Phe Thr Val Gly Arg Lys Asp
 50          55          60
Ser Ser Ile Ile Cys Ala Glu Val Arg Cys Leu Gln Pro Ser Glu Val
 65          70          75          80
Ser Ser Thr Glu Val Asn Met Arg Ser Arg Thr Leu Gln Glu Pro Leu
 85          90          95
Ser Asp Cys Glu Glu Val Leu Cys
100

```

10

&lt;210&gt; 27

&lt;211&gt; 291

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:/note =  
synthetic construct

&lt;400&gt; 27

```

Lys Thr Val Trp Leu Tyr Leu Gln Ala Trp Pro Asn Pro Val Phe Glu
 1          5          10          15
Gly Asp Ala Leu Thr Leu Arg Cys Gln Gly Trp Lys Asn Thr Pro Leu
 20          25          30
Ser Gln Val Lys Phe Tyr Arg Asp Gly Lys Phe Leu His Phe Ser Lys
 35          40          45
Glu Asn Gln Thr Leu Ser Met Gly Ala Ala Thr Val Gln Ser Arg Gly
 50          55          60
Gln Tyr Ser Cys Ser Gly Gln Val Met Tyr Ile Pro Gln Thr Phe Thr
 65          70          75          80
Gln Thr Ser Glu Thr Ala Met Val Gln Val Gln Glu Leu Phe Pro Pro
 85          90          95
Pro Val Leu Ser Ala Ile Pro Ser Pro Glu Pro Arg Glu Gly Ser Leu
100          105          110
Val Thr Leu Arg Cys Gln Thr Lys Leu His Pro Leu Arg Ser Ala Leu
115          120          125
Arg Leu Leu Phe Ser Phe His Lys Asp Gly His Thr Leu Gln Asp Arg
130          135          140
Gly Pro His Pro Glu Leu Cys Ile Pro Gly Ala Lys Glu Gly Asp Ser
145          150          155          160
Gly Leu Tyr Trp Cys Glu Val Ala Pro Glu Gly Gly Gln Val Gln Lys
165          170          175
Gln Ser Pro Gln Leu Glu Val Arg Val Gln Ala Pro Val Ser Arg Pro
180          185          190
Val Leu Thr Leu His His Gly Pro Ala Asp Pro Ala Val Gly Asp Met
195          200          205
Val Gln Leu Leu Cys Glu Ala Gln Arg Gly Ser Pro Pro Ile Leu Tyr
210          215          220

```

20

30

40

Ser Phe Tyr Leu Asp Glu Lys Ile Val Gly Asn His Ser Ala Pro Cys  
 225 230 235 240  
 Gly Gly Thr Thr Ser Leu Leu Phe Pro Val Lys Ser Glu Gln Asp Ala  
 245 250 255  
 Gly Asn Tyr Ser Cys Glu Ala Glu Asn Ser Val Ser Arg Glu Arg Ser  
 260 265 270  
 Glu Pro Lys Lys Leu Ser Leu Lys Gly Ser Gln Val Leu Phe Thr Pro  
 275 280 285  
 Ala Ser Asn  
 290

<210> 28  
 <211> 419  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence:/note =  
 synthetic construct

<400> 28  
 Lys Thr Val Trp Leu Tyr Leu Gln Ala Trp Pro Asn Pro Val Phe Glu  
 1 5 10 15  
 Gly Asp Ala Leu Thr Leu Arg Cys Gln Gly Trp Lys Asn Thr Pro Leu  
 20 25 30  
 Ser Gln Val Lys Phe Tyr Arg Asp Gly Lys Phe Leu His Phe Ser Lys  
 35 40 45  
 Glu Asn Gln Thr Leu Ser Met Gly Ala Ala Thr Val Gln Ser Arg Gly  
 50 55 60  
 Gln Tyr Ser Cys Ser Gly Gln Val Met Tyr Ile Pro Gln Thr Phe Thr  
 65 70 75 80  
 Gln Thr Ser Glu Thr Ala Met Val Gln Val Gln Glu Leu Phe Pro Pro  
 85 90 95  
 Pro Val Leu Ser Ala Ile Pro Ser Pro Glu Pro Arg Glu Gly Ser Leu  
 100 105 110  
 Val Thr Leu Arg Cys Gln Thr Lys Leu His Pro Leu Arg Ser Ala Leu  
 115 120 125  
 Arg Leu Leu Phe Ser Phe His Lys Asp Gly His Thr Leu Gln Asp Arg  
 130 135 140  
 Gly Pro His Pro Glu Leu Cys Ile Pro Gly Ala Lys Glu Gly Asp Ser  
 145 150 155 160  
 Gly Leu Tyr Trp Cys Glu Val Ala Pro Glu Gly Gly Gln Val Gln Lys  
 165 170 175  
 Gln Ser Pro Gln Leu Glu Val Arg Val Gln Ala Pro Val Ser Arg Pro  
 180 185 190  
 Val Leu Thr Leu His His Gly Pro Ala Asp Pro Ala Val Gly Asp Met  
 195 200 205  
 Val Gln Leu Leu Cys Glu Ala Gln Arg Gly Ser Pro Pro Ile Leu Tyr  
 210 215 220  
 Ser Phe Tyr Leu Asp Glu Lys Ile Val Gly Asn His Ser Ala Pro Cys  
 225 230 235 240  
 Gly Gly Thr Thr Ser Leu Leu Phe Pro Val Lys Ser Glu Gln Asp Ala  
 245 250 255  
 Gly Asn Tyr Ser Cys Glu Ala Glu Asn Ser Val Ser Arg Glu Arg Ser  
 260 265 270  
 Glu Pro Lys Lys Leu Ser Leu Lys Gly Ser Gln Val Leu Phe Thr Pro  
 275 280 285  
 Ala Ser Asn Trp Leu Val Pro Trp Leu Pro Ala Ser Leu Leu Gly Leu  
 290 295 300  
 Met Val Ile Ala Ala Ala Leu Leu Val Tyr Val Arg Ser Trp Arg Lys  
 305 310 315 320

10

20

30

40

```
<210> 29
<211> 16
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
```

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:/note =  
synthetic construct

<400> 29  
Met Leu Pro Arg Leu Leu Leu Ile Cys Ala Pro Leu Cys Glu Pro  
1 5 10 15

```
<210> 30
<211> 19
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
```

```
<220>
<223> Description of Artificial Sequence:/note =
        synthetic construct
```

```
<400> 30
Met Leu Leu Trp Ser Leu Leu Val Ile Phe Asp Ala Val Thr Glu Gln
 1             5             10             15
Ala Asp Ser
```

```
<210> 31
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
```

```
<220>
<223> Description of Artificial Sequence:/note =
        synthetic construct
```

```

<400> 31
Met Leu Leu Trp Leu Leu Leu Leu Ile Leu Thr Pro Gly Arg Glu Gln
 1             5             10             15
Ser

```

```
<210> 32
<211> 15
<212> PRT
```

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:/note =  
synthetic construct

<400> 32

Met Leu Leu Trp Thr Ala Val Leu Leu Phe Val Pro Cys Val Gly  
1 5 10 15

<210> 33

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:/note =  
synthetic construct

10

<400> 33

atgtgcgcga ggctgttgct gttgatctgt gctccactct gtgaacctgc c 51

<210> 34

<211> 1236

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:/note =  
synthetic construct

<400> 34

gagctgtttt tgatagccag cccctcccat cccacagagg ggagccaggt gacctgacg 60  
tgtaagatgc cctttctaca gaggttcagat gccagttcc agttctgttt ttccagagac 120  
accggggcct tgggcccagg ctggagcagc tcccccaagc tccagatcgc tgcaggtgg 180  
aaagaagaca cagggtcata ctggtgcgag gcacagacaa tggcgtccaa agtcttgagg 240  
agcaggagat cccagataaa tgtgcacagg gtccctgtcg ctgatgtgag cttggagact 300  
cagccccag gaggacaggt gatggaggga gacaggctgg tctcatctg ctcagttgct 360  
atgggcacag gagacatcac ctcccttgg tacaaagggg ctgtaggttt aaaccttcag 420  
lcaaagacc agcgttcact gacagcagag tatgagattc cttcagtgag ggagagtgat 480  
gctgagcaat attactgtgt agctgaaat ggctatggtc ccagccccag tgggctggg 540  
agcatcactg tcagaatccc ggtgtctcgc ccaatctca tgcacagggc tcccagggcc 600  
caggtgcag tggaggatgt gctggagctt cactgtgagg cctgagagg ctctctcca 660  
atcctgtact ggttttatca caggatato accctgggga gcaggtcggc cccctctgga 720  
ggaggagcct cctcaacct ttccctgact gaagaacatt ctggaaacta ctctgtgag 780  
gccaacaatg gcctgggggc ccagcgcagt gaggcggtga cactcaactt cacagtcct 840  
actggggcca gaagcaatca tcttacctca ggagtcattg aggggctgct cagcaccctt 900  
ggtccagcca ccgtggcctt attattttgc tacggcctca aaagaaaaat aggaagacgt 960  
tcagccaggg atccactcag gaggcttccc agccctctac cccaagagtt cacctacctc 1020  
aactcaccta cccagggca gctacagcct atatatgaaa atgtgaatgt tgaagtggg 1080  
gatgagggtt attcactggc gtactataac cagccggagc aggaatcagt agcagcagaa 1140  
accctgggga cacatatgga ggacaagggt tccttagaca tctattccag gctgaggaaa 1200  
gcaaacatta cagatgtgga ctatgaagat gctatg 1236

20

<210> 35

<211> 60

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:/note =

40

## synthetic construct

<400> 35  
atgctgctgt ggtcattgct ggtcatcttt gatgcagtca ctgaacaggc agattcgtg 60

<210> 36  
<211> 1464  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:/note =  
synthetic construct

<400> 36  
acccttgttg cgcctcttct tgtcttcgaa ggagacagca tcgtttctgaa atgccaggga 60  
gaacagaact ggaaattcca gaagatggct taccataagg ataacaaaga gttatctgtt 120  
ttcaaaaaat tctcagattt ccttatccaa agtgcagttt taagtgcacag tggtaactat 180  
ttctgtagta ccaaaggaca actctttctc tgggataaaa ctccaatat agtaaagata 240  
aaagtccaag agctctttca acgtcctgtg ctgaactgcca gctccttcca gcccatcgaa 300  
gggggtccag tgagcctgaa atgtgagacc cggctctctc cacagagggt ggatgttcaa 360  
ctccagttct gcttcttcag agaaaaaccag gtctctgggt caggctggag cagctctccg 420  
gagctccaga tttctgacct gtggagtga gacacagggt ctactggtg caaggcagaa 480  
acggtgactc acaggatcag aaaacagagc ctccaatccc agattcacgt gcagagaatc 540  
cccattctta atgtaagctt ggagatccgg gcccccgggg gacaggigac tgaaggacaa 600  
aaactgatcc tgcctctgct agtggctggg ggtacaggaa atgtcacatt ctctgggtac 660  
agagaggcca caggaaaccag tatgggaaag aaaaccagc gttcctgtc agcagagctg 720  
gagatccag ctgtgaaaga gagtgatgcc ggcataatatt actgtagagc tgacaacggc 780  
catgtgccca tccagagcaa ggtggtgaat atccctgtga gaattccagt gtctcgcct 840  
gtctcaccac tcaggtctcc tggggcccag gctgcagtgg gggacctgct ggagcttcac 900  
tgtgaggccc tgagaggctc tcccccaatc ttgtaccaat tttatcatga ggalgtcac 960  
cttgggaaca gctcggcccc ctctggagga ggggctcct tcaacctctc ttgactgca 1020  
gaacattctg gaaactactc ctgtgaggcc aacaacggcc tgggggcccc gtgcagtga 1080  
gcagtgcag tctccatctc aggcctgat ggctatagaa gagacctcat gacagctgga 1140  
gttctctggg gactgttttg tgtccttggg ttcactgggt ttgctttgct gttgtatgcc 1200  
ttgttccaca agatatacag agaaagtctt gccactaatg aaccacagag ggcttccagg 1260  
ccaaatctct aagagttcac ctattcaagc ccaaccccag acatggagga gctgcagcca 1320  
gtgtatgtca atgtgggctc tgtagatgtg gatgtggtt attctcaggt ctggagcatg 1380  
cagcagccag aaagctcagc aaacatcagc acattcttg agaacaagga ctcccaagtc 1440  
atctactctt ctgtgaagaa atca 1464

10

20

<210> 37  
<211> 54  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:/note =  
synthetic construct

30

<400> 37  
atgcttctgt ggctgctgct gctgacctg actcctggaa gagaacaatc aggg 54

<210> 38  
<211> 2148  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:/note =  
synthetic construct

40

```

<400> 38
gtggcccaaa aagctgtact tctcctcaat cctccatggt ccacagcctt caaaggagaa    60
aaagtggctc tcatatgcag cagcatatca cattccctag ccaggaggaga cacatatgtg    120
tatcacgatg agaagttgtt gaaaaataaa catgacaaga tccaaattac agagcctgga    180
aattaccaat gtaagaccgg aggatcctcc ctccagtgat cctgtcatgt ggaattttca    240
cccgaactggc tgatcctgca ggcctttacat cctgtctttg aaggagacaa tgcattctcg    300
agatgtcagg ggaaagacaa caaaaacact catcaaaagg ttactacaa ggatggaaaa    360
cagcttccta atagtlataa tttagagaag atcacagtga attcagtcct cagggataat    420
agcaaatatc attgtactgc ttataggaag ttttacatac ttgacattga agtaacttca    480
aaacccctaa atatccaagt tcaagagctg tttctacatc ctgtgctgag agccagctct    540
tccacgcccc tagaggggag tcccatgacc ctgacctgtg agaccagct ctctccacag    600
aggccagatg tccagctgca attctccctc ttcagagata gccagacct cggattgggc    660
tggagcaggt cccccagact ccagatccct gccatgtgga ctgaagactc agggctcttac    720
tgggtgtgag tggagacagt gactcacagc atcaaaaaaa ggagcctgag atctcagata    780
cgtgtacaga gagtccctgt gtctaattgt aatctagaga tccggcccac cggagggcag    840
ctgattgaag gagaaaaatg ggtccttatt tgctcagtag ccagggttc agggactgtc    900
acattctcct ggcacaaaga aggaagagta agaagcctgg gtagaaagac ccagcgttcc    960
ctgttggcag agctgcatgt tctcacctgt aaggagagt atgcaggag atactactgt    1020
gcagctgata acgttcacag ccccatcctc agcacgtgga ttcgagtac cgtgagaatt    1080
ccggtatctc accctgtcct caccctcagg gctcccaggg ccacactgt ggtgggggac    1140
ctgtctggagc ttcactgtga gtccctgaga ggcctcctcc cgtacctgta ccgattttat    1200
catgaggagc tcacctggg gaacagctca gccctctctg gaggaggagc ctcttcaac    1260
ctctctctga ctgcagaaca ttctggaac tactcctgtg atgcagacaa tggcctgggg    1320
gccagcaca gtcattggagt gagtctcagg gtcacagttc cgtgtctcg ccccgctcctc    1380
accctcaggg ctcccggggc ccaggctgtg gtgggggacc tgctggagct tcaactgtgag    1440
tccctgagag gctccttccc gatcctgtac tggttttatc accaggatga cacttgggg    1500
aacatctcgg cccactctgg aggaggggda tccctcaacc tctctctgac tacagaacat    1560
tctggaaact actcatgtga ggcctgacaat ggctggggg cccagcacag taaagtgtg    1620
acactcaatg ttacaggaac ttccaggaac agaacaggcc ttaccgctgc gggaaatcac    1680
gggctgggtc tcagcatcct cgtccttgcg gctgctgtg ctctgtgca ttacgccagg    1740
gcccggaagg aaccaggagg actttctgcc actggaacat ctagtccag tccatagcag    1800
tgtcaggagc ctctcctgct caggccttcc aggatagacc ctcaagagcc cactcactct    1860
aaaccaactg ccccaatgga gctggagcca atgtacagca atgcaaatcc tggagatagc    1920
aaccgattt attcccagat ctggagcacc cagcatacaa aagaaaaactc agctaattgt    1980
ccaatgatgc atcaagagca tgaggaaact acagtcctct attcagaact gaagaagaca    2040
caccagacg actctgcagg ggaggctagc agcagaggca gggcccatga agaagatgat    2100
gaagaaaact atgagaatgt accacgtgta ttactggcct cagaccac    2148

```

10

20

```

<210> 39
<211> 48
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:/note =
        synthetic construct

```

```

<400> 39
atgctgctct ggacggtgt gctgctcttt gttccctgtg ttgggaaa    48

```

30

```

<210> 40
<211> 2003
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:/note =
        synthetic construct

```

```

<400> 40

```

40

```

aggctctggtt gctctctgcc ggcttcgccc tgacctgttt ctgacctgtg ttccctccgc      60
tgtgccagaa caggccccat gctgctctgy acggctgtgc tgctctttgt tccctgtgtt      120
gggaaaactg tctggctgta cctccaagcc tggccaaacc ctgtgtttga aggagatgcc      180
ctgactctgc gatgtcaggg atggaagaat acaccactgt ctgaggtgaa gttctacaga      240
gatggaaaat tcttccattt ctctaaggaa aaccagactc tgtccatggg agcagcaaca      300
gtgcagagcc gtggccagta cagctgctct ggscagggtga tgtatatcc acagacattc      360
acacaaactt cagagactgc catgggtcaa gtccaagagc tgtttccacc tctgtgtctg      420
agtgccatcc cctctcctga gccccagag ggtagcctgy tgacctgag atgtcagaca      480
aagctgcacc cctgaggtc agccttgagg ctccctttct ccttccacaa ggacggccac      540
acctgcagg acaggggccc tcaccagaa ctctgcatcc cgggagccaa ggagggagac      600
tctgggcttt actgggtgtga ggtggccctt gaggggtggcc aggtccagaa gcagagcccc      660
cagctggagg tcagagtcca ggtcctgta tcccgctctg tgcctactct gcaccacggg      720
cctgctgacc ctgctgtggg ggacatgggt cagctcctct gtgaggcaca gaggggctcc      780
cctccgatcc tgtattcctt ctacctgat gagaagattg tggggaacca ctgagctccc      840
tgtgttgaaa ccacctccct cctcttccca gtgaagtcag aacaggatgc tgggaactac      900
tctgctgagg ctgagaacag tgtctccaga gagaggagt agcccaagaa gctgtctctg      960
aagggttctc aagtcttgtt cactcccgcc agcaactggc tgggttccctg gcttccctgcg      1020
agcctgcttg gctgtatggt tattgtctgt gcaactcttg ttatgtgag atcctggaga      1080
aaagctgggg ccttccatca ccagatacca cccacagctc cagggtggaga gcagtgcaca      1140
ctatatgcca acgtgcatca ccagaaaggg aaagatgaag gtgttgtcta ctctgtgtgtg      1200
catagaacct caaagaggag tgaagccagg tctgctgagt tcaccgtggg gagaaggac      1260
agttctatca tctgtgagg ggtgagatgc ctgcagccca gtgaggtttc atccacggag      1320
gtgaatatga gaagcaggac tctccaagaa ccccttagcg actgtgagga gggtctctgc      1380
tagtgatggt gttctcctat caacacacgc ccacccccag tctccagtgc tctcaggaa      1440
gacagtgggg tctcaactc tttctgtggg tcttccagtt cccaagccca gcacacaga      1500
gccccctgag ccttcttctt ggtcaggagc acctgaaccc tgggttcttt tcttagcaga      1560
agaccaacca atggaatggg aaggggagatg ctccaccaa cacacacact taggttcaat      1620
cagtgcactt ggacacataa gccacagatg tcttctttcc atacaagcat gttagtctgc      1680
cccaatatac atatatatat gaaatagtca tgtgccgcac aacaacattt cagtcaatga      1740
tagactgcac acacaacagt ggtcccataa gactgtaatg gagtttataa attcctactg      1800
cctagtgata tcatagttgc cttaacatca taacacaaca catttctcac gcgtttgttg      1860
tgatgctggt acaacaagc tacagcgccg ctagtcatat acnaatatag cacatacaat      1920
talgtacagt acactatact tgataatgat aataaacaac tatgttactg gcttaaaaaa      1980
aaaaaaaaaa aaaaaaaaaa aaa                                     2003

```

```

<210> 41
<211> 23
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:/note =
        synthetic construct

```

```

<400> 41
tgagtctcag ggtcacagtt ccg                                     23

```

```

<210> 42
<211> 26
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:/note =
        synthetic construct

```

```

<400> 42
gctcttgaac ttggatattt aggggt                                     26

```

```

<210> 43
<211> 25

```

10

20

30

40



<212> DNA  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:/note =  
synthetic construct

<400> 43  
ccagtgtatg tcaatgtggg ctctg 25

<210> 44  
<211> 27  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:/note = 10  
synthetic construct

<400> 44  
cggtgaaaga gctcttggaac tttatc 27

<210> 45  
<211> 27  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:/note =  
synthetic construct

<400> 45  
gcctcaaaag aaaaatagga agacgtt 27 20

<210> 46  
<211> 23  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:/note =  
synthetic construct

<400> 46  
aagctcacat cagcgacagg gac 23

<210> 47  
<211> 22  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence 30

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:/note =  
synthetic construct

<400> 47  
tcttgagat aagtcgggct tt 22

<210> 48  
<211> 25  
<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:/note =  
synthetic construct

<400> 48

atcctgcagc ccagcctcgt aggag

25

<210> 49

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:/note =  
synthetic construct

10

<400> 49

ggtcctcatg ctgctgtggt catt

24

<210> 50

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:/note =  
synthetic construct

<400> 50

gctgttgatc ttcccttctg attc

24

20

<210> 51

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:/note =  
synthetic construct

<400> 51

atgctgcoga ggctgttgcg gttg

24

<210> 52

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

30

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:/note =  
synthetic construct

<400> 52

catagcacac tcacagtcac catc

24

<210> 53

<211> 24

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

40

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:/note =  
synthetic construct

<400> 53  
ctcaacttca cagtgcctac tggg 24

<210> 54  
<211> 24  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:/note =  
synthetic construct

10

<400> 54  
tcctgcagag tcactaacct tgag 24

<210> 55  
<211> 25  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:/note =  
synthetic construct

<400> 55  
ccagtgtatg tcaatgtggg ctctg 25

<210> 56  
<211> 24  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence

20

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:/note =  
synthetic construct

<400> 56  
cattcttccc tcaaactctt acac 24

<210> 57  
<211> 21  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:/note =  
synthetic construct

30

<400> 57  
cagcacgtgg attcgagtea c 21

<210> 58  
<211> 24  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence

40

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence:/note =  
 synthetic construct

<400> 58  
 cagatctggg aataaatcgg gttg

24

<210> 59  
 <211> 21  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence:/note =  
 synthetic construct

<400> 59  
 tcttcagaga tggcgaggtc a

21

<210> 60  
 <211> 26  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence:/note =  
 synthetic construct

<400> 60  
 ttttggggtg tacatcaaca tacaag

26

<210> 61  
 <211> 24  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence:/note =  
 synthetic construct

<400> 61  
 tgttgccctg tttcttccaa taca

24

<210> 62  
 <211> 20  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence:/note =  
 synthetic construct

<400> 62  
 cagagttggc cgacctacgc

20

<210> 63  
 <211> 32  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>

10

20

30

40

<223> Description of Artificial Sequence:/note =  
synthetic construct

<221> VARIANT

<222> 5, 15, 17, 22, 28

<223> X can be any amino acid

<400> 63

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Gly | Glu | Pro | Ile | Xaa | Leu | Arg | Cys | His | Ser | Trp | Lys | Asp | Lys | Xaa | Leu |
| 1   |     |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     | 15  |     |
| Xaa | Lys | Val | Thr | Tyr | Xaa | Gln | Asn | Gly | Lys | Ala | Xaa | Lys | Phe | Phe | His |
|     |     | 20  |     |     |     | 25  |     |     |     |     |     |     | 30  |     |     |

<210> 64

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

10

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:/note =  
synthetic construct

<221> VARIANT

<222> 1

<223> X can be either Glu or Asp

<221> VARIANT

<222> 7

<223> X can be either Leu or Ile

<221> VARIANT

<222> 17

<223> X can be either Leu or Ile

20

<221> VARIANT

<222> 2-3, 5-6, 8-13, 15-16

<223> X can be any amino acid

<400> 64

|     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |
|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Xaa | Xaa | Xaa | Tyr | Xaa | Xaa | Xaa | Xaa | Xaa | Xaa | Xaa | Xaa | Xaa | Xaa | Tyr | Xaa |
| 1   |     |     | 5   |     |     |     |     | 10  |     |     |     |     |     | 15  |     |
| Xaa |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |     |

<210> 65

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

30

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:/note =  
synthetic construct

<221> VARIANT

<222> 1

<223> X can be either Glu or Asp

<221> VARIANT

<222> 7

<223> X can be either Leu or Ile

40

<221> VARIANT  
<222> 10  
<223> X can be either Leu or Ile

<221> VARIANT  
<222> 2-3, 5-6, 8-14, 16-17  
<223> X can be any amino acid

<400> 65  
Xaa Xaa Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Tyr  
1 5 10 15  
Xaa Xaa

<210> 66  
<211> 19  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

10

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:/note =  
synthetic construct

<221> VARIANT  
<222> 1  
<223> X can be either Glu or Asp

<221> VARIANT  
<222> 7  
<223> X can be either Leu or Ile

20

<221> VARIANT  
<222> 19  
<223> X can be either Leu or Ile

<221> VARIANT  
<222> 2-3, 5-6, 8-15, 17-18  
<223> X can be any amino acid

<400> 66  
Xaa Xaa Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa  
1 5 10 15  
Tyr Xaa Xaa

<210> 67  
<211> 6  
<212> PRT  
<213> Artificial Sequence

30

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:/note =  
synthetic construct

<221> VARIANT  
<222> 1  
<223> X can be either Ile or Val or Leu or Ser

<221> VARIANT  
<222> 2, 4-5  
<223> X can be any amino acid

40

<221> VARIANT  
 <222> 6  
 <223> X can be Leu or Val

<400> 67  
 Xaa Xaa Tyr Xaa Xaa Xaa  
 1 5

<210> 68  
 <211> 492  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence:/note =  
 synthetic construct

10

<400> 68  
 Asp Trp Leu Ser Ile Ser Leu Pro His Arg Ser Tyr Glu Gly Asp Gln  
 1 5 10 15  
 Val Val Ile Ser Cys Thr Gly Lys Asn Asn Gly Asp Ile Lys Arg Leu  
 20 25 30  
 Lys Tyr Phe Lys Asp Gly Tyr His Ile Glu Thr Tyr Ser Ser Ala Ser  
 35 40 45  
 Ser Tyr Thr Ile Arg Asn Ala Arg Arg Gly Asp Ser Gly Ser Tyr Ser  
 50 55 60  
 Cys Lys Ala Asp Arg Lys Phe Phe Leu Phe Ile Asp Thr Thr Glu Glu  
 65 70 75 80  
 Thr Gly Ser Lys Trp Leu Asn Val Gln Glu Leu Phe Pro Ala Pro Gly  
 85 90 95  
 Leu Thr Ala Ser Pro Leu Gln Pro Val Glu Gly Ser Ser Val Thr Leu  
 100 105 110  
 Ser Cys Asn Thr Trp Leu Pro Ser Asp Arg Ala Thr Thr Gln Leu Arg  
 115 120 125  
 Tyr Ser Phe Phe Lys Asp Gly His Thr Leu Gln Ser Gly Trp Thr Ser  
 130 135 140  
 Ser Lys Phe Thr Ile Ser Ala Ile Ser Lys Glu Asp Ser Gly Asn Tyr  
 145 150 155 160  
 Trp Cys Glu Ala Met Thr Ala Ser Arg Ser Val Ser Lys Gln Ser His  
 165 170 175  
 Arg Ser Tyr Ile Asp Val Glu Arg Ile Pro Val Ser Gln Val Thr Met  
 180 185 190  
 Glu Ile Gln Pro Ser Arg Gly Trp Gly Val Glu Gly Glu Pro Leu Val  
 195 200 205  
 Val Glu Gly Glu Pro Leu Val Leu Ala Cys Ser Val Ala Lys Gly Thr  
 210 215 220  
 Gly Leu Ile Thr Phe Ser Trp His Arg Gln Asp Thr Lys Glu Ser Val  
 225 230 235 240  
 Gly Lys Lys Ser Gln Arg Ser Gln Arg Val Glu Leu Glu Ile Pro Thr  
 245 250 255  
 Ile Arg Glu Ser His Ala Gly Gly Tyr Tyr Cys Thr Ala Asp Asn Asn  
 260 265 270  
 Tyr Gly Leu Ile Gln Ser Ala Ile Val Asn Ile Thr Val Lys Ile Pro  
 275 280 285  
 Val Leu Asn Pro Leu Leu Ser Ile Ser Val Pro Gly Val Leu Pro Phe  
 290 295 300  
 Ile Gly Asp Val Ala Glu Leu His Cys Glu Asp Lys Arg Ala Ser Pro  
 305 310 315 320  
 Pro Val Leu Tyr Trp Phe Tyr His Glu Asn Ile Thr Leu Ala Asn Thr

20

30

40

```

          325          330          335
Ser Ala Pro Phe Gly Gly Lys Ala Ser Phe Lys Leu Ser Leu Thr Ala
          340          345          350
Gly His Ser Gly Asn Tyr Ser Cys Glu Ala Glu Asn Ala Trp Gly Thr
          355          360          365
Lys Arg Ser Glu Val Val Thr Leu Asn Val Thr Glu Pro Pro Pro Lys
          370          375          380
Val Arg Leu Val Asn Gly Pro His His Cys Glu Gly Arg Val Glu Val
          385          390          395          400
Glu Gln Glu Gly Arg Trp Gly Thr Val Cys Asp Asp Gly Trp Asp Met
          405          410          415
Arg Asp Val Ala Val Val Cys Arg Glu Leu Gly Cys Gly Ala Ala Gln
          420          425          430
His Thr Pro Ile Ala Met Leu Tyr Pro Pro Ala Val Asp Glu Ala Leu
          435          440          445
Pro Val Leu Ile Gln Val Ala Leu Cys Asn Gly Thr Glu Lys Thr Leu
          450          455          460
Ala Glu Cys Asp Gln Val Glu Ala Phe Asp Cys Gly His Asp Glu Asp
          465          470          475          480
Ala Gly Ala Val Cys Glu Val Leu Pro Ser Thr Phe
          485          490

```

&lt;210&gt; 69

&lt;211&gt; 17

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:/note =  
synthetic construct

&lt;400&gt; 69

```

Met Pro Leu Cys Leu Leu Leu Leu Val Phe Ala Pro Val Gly Val Gln
  1             5             10             15
Ser

```

&lt;210&gt; 70

&lt;211&gt; 383

&lt;212&gt; PRT

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:/note =  
synthetic construct

&lt;400&gt; 70

```

Asp Trp Leu Ser Ile Ser Leu Pro His Arg Ser Tyr Glu Gly Asp Gln
  1             5             10             15
Val Val Ile Ser Cys Thr Gly Lys Asn Asn Gly Asp Ile Lys Arg Leu
          20             25             30
Lys Tyr Phe Lys Asp Gly Tyr His Ile Glu Thr Tyr Ser Ser Ala Ser
          35             40             45
Ser Tyr Thr Ile Arg Asn Ala Arg Arg Gly Asp Ser Gly Ser Tyr Ser
          50             55             60
Cys Lys Ala Asp Arg Lys Phe Phe Leu Phe Ile Asp Thr Thr Glu Glu
          65             70             75             80
Thr Gly Ser Lys Trp Leu Asn Val Gln Glu Leu Phe Pro Ala Pro Gly
          85             90             95
Leu Thr Ala Ser Pro Leu Gln Pro Val Glu Gly Ser Ser Val Thr Leu
          100            105            110

```

10

20

30

40



Ser Cys Asn Thr Trp Leu Pro Ser Asp Arg Ala Thr Thr Gln Leu Arg  
 115 120 125  
 Tyr Ser Phe Phe Lys Asp Gly His Thr Leu Gln Ser Gly Trp Thr Ser  
 130 135 140  
 Ser Lys Phe Thr Ile Ser Ala Ile Ser Lys Glu Asp Ser Gly Asn Tyr  
 145 150 155 160  
 Trp Cys Glu Ala Met Thr Ala Ser Arg Ser Val Ser Lys Gln Ser His  
 165 170 175  
 Arg Ser Tyr Ile Asp Val Glu Arg Ile Pro Val Ser Gln Val Thr Met  
 180 185 190  
 Glu Ile Gln Pro Ser Arg Gly Trp Gly Val Glu Gly Glu Pro Leu Val  
 195 200 205  
 Val Glu Gly Glu Pro Leu Val Leu Ala Cys Ser Val Ala Lys Gly Thr  
 210 215 220  
 Gly Leu Ile Thr Phe Ser Trp His Arg Gln Asp Thr Lys Glu Ser Val  
 225 230 235 240  
 Gly Lys Lys Ser Gln Arg Ser Gln Arg Val Glu Leu Glu Ile Pro Thr  
 245 250 255  
 Ile Arg Glu Gly His Ala Gly Gly Tyr Tyr Cys Thr Ala Asp Asn Asn  
 260 265 270  
 Tyr Gly Leu Ile Gln Ser Ala Ile Val Asn Ile Thr Val Lys Ile Pro  
 275 280 285  
 Val Leu Asn Pro Leu Leu Ser Ile Ser Val Pro Gly Val Leu Pro Phe  
 290 295 300  
 Ile Gly Asp Val Ala Glu Leu His Cys Glu Asp Lys Arg Ala Ser Pro  
 305 310 315 320  
 Pro Val Leu Tyr Trp Phe Tyr His Glu Asn Ile Thr Leu Ala Asn Thr  
 325 330 335  
 Ser Ala Pro Phe Gly Gly Lys Ala Ser Phe Lys Leu Ser Leu Thr Ala  
 340 345 350  
 Gly His Ser Gly Asn Tyr Ser Cys Glu Ala Glu Asn Ala Trp Gly Thr  
 355 360 365  
 Lys Arg Ser Glu Val Val Thr Leu Asn Val Thr Gly Arg Thr Ile  
 370 375 380

10

20

<210> 71  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence:/note =  
 synthetic construct

<400> 71  
 Met Pro Leu Cys Leu Leu Leu Val Phe Ala Pro Val Gly Val Gln  
 1 5 10 15  
 Ser

30

<210> 72  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence:/note =  
 synthetic construct

<400> 72

40

Met Leu Pro Trp Leu Leu Leu Leu Ile Cys Ala Leu Pro Cys Glu Pro  
 1 5 10 15  
 Ala

<210> 73  
 <211> 326  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence:/note =  
 synthetic construct

<400> 73  
 Gly Ile Ser Asp Val Ser Leu Lys Thr Arg Pro Pro Gly Gly Trp Val  
 1 5 10 15  
 Met Glu Gly Asp Lys Leu Val Leu Ile Cys Ser Val Asp Arg Val Thr  
 20 25 30  
 Gly Asn Ile Thr Tyr Phe Trp Tyr Arg Gly Ala Leu Gly Phe Gln Leu  
 35 40 45  
 Glu Thr Lys Thr Gln Pro Ser Leu Thr Ala Glu Phe Glu Ile Ser Asp  
 50 55 60  
 Met Lys Gln Ser Asp Ala Asp Gln Tyr Tyr Cys Ala Ala Asn Asp Gly  
 65 70 75 80  
 His Asp Pro Ile Ala Ser Glu Leu Val Ser Ile His Val Arg Val Pro  
 85 90 95  
 Val Ser Arg Pro Val Leu Thr Phe Gly Asp Ser Gly Thr Gln Ala Val  
 100 105 110  
 Leu Gly Asp Leu Val Glu Leu His Cys Lys Ala Leu Arg Gly Ser Pro  
 115 120 125  
 Pro Ile Phe Tyr Gln Phe Tyr His Glu Ser Ile Ile Leu Gly Asn Ser  
 130 135 140  
 Ser Ala Pro Ser Gly Gly Glu Ala Ser Phe Asn Phe Ser Leu Thr Ala  
 145 150 155 160  
 Glu His Ser Gly Asn Phe Ser Cys Glu Ala Ser Asn Gly Gln Gly Ala  
 165 170 175  
 Gln Arg Ser Glu Val Val Ala Leu Asn Leu Thr Gly Leu Ser Leu Val  
 180 185 190  
 Pro Thr Glu Asn Gly Ile Ser His Leu Ser Leu Gly Leu Thr Gly Trp  
 195 200 205  
 Leu Leu Gly Cys Leu Ser Pro Ile Thr Met Ala Leu Ile Phe Cys Tyr  
 210 215 220  
 Trp Leu Lys Arg Lys Ile Gly Arg Gln Ser Glu Asp Pro Val Arg Ser  
 225 230 235 240  
 Pro Pro Gln Thr Val Leu Gln Gly Ser Thr Tyr Pro Lys Ser Pro Asp  
 245 250 255  
 Ser Arg Gln Pro Glu Pro Leu Tyr Glu Asn Val Asn Val Val Ser Gly  
 260 265 270  
 Asn Glu Val Tyr Ser Leu Val Tyr His Thr Pro Gln Val Leu Glu Pro  
 275 280 285  
 Ala Ala Ala Gln His Val Arg Thr His Gly Val Ser Glu Ser Phe Gln  
 290 295 300  
 Val Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Lys Pro Arg Ile Asn Ile Ala His Met  
 305 310 315 320  
 Asp Tyr Glu Asp Ala Met  
 325

<210> 74  
 <211> 203  
 <212> PRT

10

20

30

40

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:/note =  
synthetic construct

<400> 74

```

Gly Ile Ser Asp Val Ser Leu Lys Thr Arg Pro Pro Gly Gly Trp Val
 1           5           10           15
Met Glu Gly Asp Lys Leu Val Leu Ile Cys Ser Val Asp Arg Val Thr
 20           25           30
Gly Asn Ile Thr Tyr Phe Trp Tyr Arg Gly Ala Leu Gly Phe Gln Leu
 35           40           45
Glu Thr Lys Thr Gln Pro Ser Ser Leu Thr Ala Glu Phe Glu Ile Ser Asp
 50           55           60
Met Lys Gln Ser Asp Ala Asp Gln Tyr Tyr Cys Ala Ala Asn Asp Gly
 65           70           75           80
His Asp Pro Ile Ala Ser Glu Leu Val Ser Ile His Val Arg Val Pro
 85           90           95
Val Ser Arg Pro Val Leu Thr Phe Gly Asp Ser Gly Thr Gln Ala Val
100           105           110
Leu Gly Asp Leu Val Glu Leu His Cys Lys Ala Leu Arg Gly Ser Pro
115           120           125
Pro Ile Phe Tyr Gln Phe Tyr His Glu Ser Ile Ile Leu Gly Asn Ser
130           135           140
Ser Ala Pro Ser Gly Gly Gly Ala Ser Phe Asn Phe Ser Leu Thr Ala
145           150           155           160
Glu His Ser Gly Asn Phe Ser Cys Glu Ala Ser Asn Gly Gln Gly Ala
165           170           175
Gln Arg Ser Glu Val Val Ala Leu Asn Leu Thr Gly Leu Ser Leu Val
180           185           190
Pro Thr Glu Asn Gly Ile Ser His Leu Ser Leu
195           200

```

10

20

<210> 75

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:/note =  
synthetic construct

<400> 75

```

Met Leu Pro Trp Leu Leu Leu Leu Ile Cys Ala Leu Pro Cys Glu Pro
 1           5           10           15
Ala

```

30

<210> 76

<211> 100

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:/note =  
synthetic construct

<400> 76

```

Lys Arg Lys Ile Gly Arg Gln Ser Glu Asp Pro Val Arg Ser Pro Pro
 1           5           10           15

```

40

Gln Thr Val Leu Gln Gly Ser Thr Tyr Pro Lys Ser Pro Asp Ser Arg  
 20 25 30  
 Gln Pro Glu Pro Leu Tyr Glu Asn Val Asn Val Val Ser Gly Asn Glu  
 35 40 45  
 Val Tyr Ser Leu Val Tyr His Thr Pro Gln Val Leu Glu Pro Ala Ala  
 50 55 60  
 Ala Gln His Val Arg Thr His Gly Val Ser Glu Ser Phe Gln Val Ser  
 65 70 75 80  
 Ser Gly Leu Tyr Ser Lys Pro Arg Ile Asn Ile Ala His Met Asp Tyr  
 85 90 95  
 Glu Asp Ala Met  
 100

<210> 77  
 <211> 283  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

10

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence:/note =  
 synthetic construct

<400> 77  
 Gly Ile Ser Asp Val Ser Leu Lys Thr Arg Pro Pro Gly Gly Trp Val  
 1 5 10 15  
 Met Glu Gly Asp Lys Leu Val Leu Ile Cys Ser Val Asp Arg Val Thr  
 20 25 30  
 Gly Asn Ile Thr Tyr Phe Trp Tyr Arg Gly Ala Leu Gly Phe Gln Leu  
 35 40 45  
 Glu Thr Lys Thr Gln Pro Ser Leu Thr Ala Glu Phe Glu Ile Ser Asp  
 50 55 60  
 Met Lys Gln Ser Asp Ala Asp Gln Tyr Tyr Cys Ala Ala Asn Asp Gly  
 65 70 75 80  
 His Asp Pro Ile Ala Ser Glu Leu Val Ser Ile His Val Arg Val Pro  
 85 90 95  
 Val Ser Arg Pro Val Leu Thr Phe Gly Asp Ser Gly Thr Gln Ala Val  
 100 105 110  
 Leu Gly Asp Leu Val Glu Leu His Cys Lys Ala Leu Arg Gly Ser Pro  
 115 120 125  
 Pro Ile Phe Tyr Gln Phe Tyr His Glu Ser Ile Ile Leu Gly Asn Ser  
 130 135 140  
 Ser Ala Pro Ser Gly Gly Gly Ala Ser Phe Asn Phe Ser Leu Thr Ala  
 145 150 155 160  
 Glu His Ser Gly Asn Phe Ser Cys Glu Ala Ser Asn Gly Gln Gly Ala  
 165 170 175  
 Gln Arg Ser Glu Val Val Ala Leu Asn Leu Thr Gly Arg Gln Ser Glu  
 180 185 190  
 Asp Pro Val Arg Ser Pro Pro Gln Thr Val Leu Gln Gly Ser Thr Tyr  
 195 200 205  
 Pro Lys Ser Pro Asp Ser Arg Gln Pro Glu Pro Leu Tyr Glu Asn Val  
 210 215 220  
 Asn Val Val Ser Gly Asn Glu Val Tyr Ser Leu Val Tyr His Thr Pro  
 225 230 235 240  
 Gln Val Leu Glu Pro Ala Ala Ala Gln His Val Arg Thr His Gly Val  
 245 250 255  
 Ser Glu Ser Phe Gln Val Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Lys Pro Arg Ile  
 260 265 270  
 Asn Ile Ala His Met Asp Tyr Glu Asp Ala Met  
 275 280

20

30

<210> 78

40

<211> 570  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence:/note =  
 synthetic construct

<400> 78

```

Gly Gln His Glu Ala Ala Gln Gln Ser Val Val Ser Leu Gln Pro Pro
 1      5      10      15
Trp Thr Thr Phe Phe Arg Gly Glu Val Val Thr Leu Thr Cys Tyr Arg
 20      25      30
Phe Gly Phe Ser Val Pro Gln Lys Thr Lys Trp Tyr Gln Lys Arg Lys
 35      40      45
Thr Val Lys Gln Thr Pro Gly Ala Leu Val Ile Lys Ala His Thr Leu
 50      55      60
Lys Val His Glu Ser Gly Glu Tyr Trp Cys Gln Ala Asp Ser Leu Leu
 65      70      75      80
Pro Ser Met His Val Asn Val Glu Phe Ser Glu Asp Phe Leu Val Leu
 85      90      95
Gln Ala Pro Pro Ala Val Phe Glu Gly Asp Ser Val Val Leu Arg Cys
100     105     110
Tyr Ala Lys Lys Gly Ile Glu Ala Glu Thr Leu Thr Phe Tyr Lys Asp
115     120     125
Gly Lys Ala Leu Thr Leu His His Gln Ser Glu Leu Ser Ile His His
130     135     140
Ala Asn Leu Lys Asp Asn Gly Gln Tyr Lys Cys Thr Ser Lys Lys Lys
145     150     155     160
Trp Ser Phe Gly Ser Leu Tyr Thr Ser Asn Thr Val Gly Val Gln Val
165     170     175
Gln Glu Leu Phe Pro Arg Pro Val Leu Arg Ala Arg Pro Ser His Pro
180     185     190
Ile Asp Gly Ser Pro Val Thr Leu Thr Cys Gln Thr Gln Leu Ser Ala
195     200     205
Gln Lys Ser Asp Ala Arg Leu Gln Phe Cys Phe Phe Arg Asn Leu Gln
210     215     220
Leu Leu Gly Ser Gly Cys Ser Arg Ser Ser Glu Phe His Ile Pro Ala
225     230     235     240
Ile Trp Thr Glu Glu Ser Arg Arg Tyr Gln Cys Lys Ala Glu Thr Val
245     250     255
Asn Ser Gln Val Arg Lys Gln Ser Thr Ala Phe Ile Ile Pro Val Gln
260     265     270
Arg Ala Ser Ala Arg Phe Gln Thr His Ile Ile Pro Ala Ser Lys Leu
275     280     285
Val Phe Glu Gly Gln Leu Leu Leu Leu Asn Cys Ser Val Lys Gly Val
290     295     300
Pro Gly Pro Leu Lys Phe Ser Trp Tyr Lys Lys Asp Met Leu Asn Glu
305     310     315     320
Glu Thr Lys Ile Leu Lys Ser Ser Asn Ala Glu Phe Lys Ile Ser Gln
325     330     335
Val Asn Ile Ser Asp Ala Gly Glu Tyr His Cys Glu Ala Thr Asn Ser
340     345     350
Arg Arg Ser Phe Val Ser Arg Ala Phe Pro Ile Thr Ile Lys Val Pro
355     360     365
Val Ser Gln Pro Val Leu Thr Leu Ser Thr Gly Lys Thr Gln Ala Leu
370     375     380
Glu Gly Asp Leu Met Thr Leu His Cys Gln Ser Gln Arg Gly Ser Pro
385     390     395     400
Cys Ile Leu Tyr Glu Phe Phe Tyr Glu Asn Val Ser Leu Gly Asn Ser
405     410     415

```

10

20

30

40

Ser Ile Leu Ser Gly Gly Gly Ala Tyr Phe Asn Phe Ser Met Ser Thr  
 420 425 430  
 Glu Arg Ser Gly Asn Tyr Tyr Cys Thr Ala Asp Asn Gly Leu Gly Ala  
 435 440 445  
 Gln Cys Ser Glu Ala Ile Arg Ile Ser Ile Phe Asp Met Thr Lys Asn  
 450 455 460  
 Arg Ser Val Pro Met Ala Ala Gly Ile Thr Val Gly Leu Leu Ile Met  
 465 470 475 480  
 Ala Val Gly Val Phe Leu Phe Tyr Cys Trp Phe Ser Arg Lys Ala Gly  
 485 490 495  
 Gly Lys Pro Thr Ser Asp Asp Ser Arg Asn Pro Ser Asp Ser Glu Pro  
 500 505 510  
 Gln Glu Pro Thr Tyr Tyr Asn Val Pro Ala Cys Ile Glu Leu Gln Pro  
 515 520 525  
 Val Tyr Ser Asn Glu Pro Glu Glu Asn Val Ile Tyr Thr Glu Val Arg  
 530 535 540  
 Arg Thr Gln Pro Arg Gln Lys His Ala Asp Gln Glu Ser Glu Ser Pro  
 545 550 555 560  
 Arg Ser Arg Cys Gln Met Ala Glu Lys Lys  
 565 570

<210> 79  
 <211> 25  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence:/note =  
 synthetic construct

<400> 79  
 Met Ser Gly Ser Phe Ser Pro Cys Val Val Phe Thr Gln Met Trp Leu  
 1 5 10 15  
 Thr Leu Leu Val Val Thr Pro Val Asn  
 20 25

<210> 80  
 <211> 468  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence:/note =  
 synthetic construct

<400> 80  
 Gly Gln His Glu Ala Ala Gln Gln Ser Val Val Ser Leu Gln Pro Pro  
 1 5 10 15  
 Trp Thr Thr Phe Phe Arg Gly Glu Val Val Thr Leu Thr Cys Tyr Arg  
 20 25 30  
 Phe Gly Phe Ser Val Pro Gln Lys Thr Lys Trp Tyr Gln Lys Arg Lys  
 35 40 45  
 Thr Val Lys Gln Thr Pro Gly Ala Leu Val Ile Lys Ala His Thr Leu  
 50 55 60  
 Lys Val His Glu Ser Gly Glu Tyr Trp Cys Gln Ala Asp Ser Leu Leu  
 65 70 75 80  
 Pro Ser Met His Val Asn Val Glu Phe Ser Glu Asp Phe Leu Val Leu  
 85 90 95  
 Gln Ala Pro Pro Ala Val Phe Glu Gly Asp Ser Val Val Leu Arg Cys  
 100 105 110

10

20

30

40

Tyr Ala Lys Lys Gly Ile Glu Ala Glu Thr Leu Thr Phe Tyr Lys Asp  
 115 120 125  
 Gly Lys Ala Leu Thr Leu His His Gln Ser Glu Leu Ser Ile His His  
 130 135 140  
 Ala Asn Leu Lys Asp Asn Gly Gln Tyr Lys Cys Thr Ser Lys Lys Lys  
 145 150 155 160  
 Trp Ser Phe Gly Ser Leu Tyr Thr Ser Asn Thr Val Gly Val Gln Val  
 165 170 175  
 Gln Glu Leu Phe Pro Arg Pro Val Leu Arg Ala Arg Pro Ser His Pro  
 180 185 190  
 Ile Asp Gly Ser Pro Val Thr Leu Thr Cys Gln Thr Gln Leu Ser Ala  
 195 200 205  
 Gln Lys Ser Asp Ala Arg Leu Gln Phe Cys Phe Phe Arg Asn Leu Gln  
 210 215 220  
 Leu Leu Gly Ser Gly Cys Ser Arg Ser Ser Glu Phe His Ile Pro Ala  
 225 230 235 240  
 Ile Trp Thr Glu Glu Ser Arg Arg Tyr Gln Cys Lys Ala Glu Thr Val  
 245 250 255  
 Asn Ser Gln Val Arg Lys Gln Ser Thr Ala Phe Ile Ile Pro Val Gln  
 260 265 270  
 Arg Ala Ser Ala Arg Phe Gln Thr His Ile Ile Pro Ala Ser Lys Leu  
 275 280 285  
 Val Phe Glu Gly Gln Leu Leu Leu Leu Asn Cys Ser Val Lys Gly Val  
 290 295 300  
 Pro Gly Pro Leu Lys Phe Ser Trp Tyr Lys Lys Asp Met Leu Asn Glu  
 305 310 315 320  
 Glu Thr Lys Ile Leu Lys Ser Ser Asn Ala Glu Phe Lys Ile Ser Gln  
 325 330 335  
 Val Asn Ile Ser Asp Ala Gly Glu Tyr His Cys Glu Ala Thr Asn Ser  
 340 345 350  
 Arg Arg Ser Phe Val Ser Arg Ala Phe Pro Ile Thr Ile Lys Val Pro  
 355 360 365  
 Val Ser Gln Pro Val Leu Thr Leu Ser Thr Gly Lys Thr Gln Ala Leu  
 370 375 380  
 Glu Gly Asp Leu Met Thr Leu His Cys Gln Ser Gln Arg Gly Ser Pro  
 385 390 395 400  
 Cys Ile Leu Tyr Glu Phe Phe Tyr Glu Asn Val Ser Leu Gly Asn Ser  
 405 410 415  
 Ser Ile Leu Ser Gly Gly Gly Ala Tyr Phe Asn Phe Ser Met Ser Thr  
 420 425 430  
 Glu Arg Ser Gly Asn Tyr Tyr Cys Thr Ala Asp Asn Gly Leu Gly Ala  
 435 440 445  
 Gln Cys Ser Glu Ala Ile Arg Ile Ser Ile Phe Asp Met Thr Lys Asn  
 450 455 460  
 Arg Ser Val Pro  
 465

10

20

<210> 81  
 <211> 79  
 <212> PRT  
 <213> Artificial Sequence

30

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence:/note =  
 synthetic construct

<400> 81  
 Ser Arg Lys Ala Gly Gly Lys Pro Thr Ser Asp Asp Ser Arg Asn Pro  
 1 5 10 15  
 Ser Asp Ser Glu Pro Gln Glu Pro Thr Tyr Tyr Asn Val Pro Ala Cys  
 20 25 30

40

Ile Glu Leu Gln Pro Val Tyr Ser Asn Glu Pro Glu Glu Asn Val Ile  
 35 40 45  
 Tyr Thr Glu Val Arg Arg Thr Gln Pro Arg Gln Lys His Ala Asp Gln  
 50 55 60  
 Glu Ser Glu Ser Pro Arg Ser Arg Cys Gln Met Ala Glu Lys Lys  
 65 70 75

&lt;210&gt; 82

&lt;211&gt; 1973

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:/note =  
synthetic construct

&lt;400&gt; 82

```

ccacagtgtt ctatccaga tccgtggtec atctgccta aggactttag ctgcacctgt      60
ctcaaaggga gctacttgcc tctagtctca tgcctctgtg cttgctgctt ctgggtcttcg      120
ctectgtogg agtccagtec gactgggtga gcatcagcct tccacaccgt tcttatgaag      180
gagaccaagt agttataagc tgcacaggaa aaantaatgg tgacataaag agactgaagt      240
acttcaaggga tggatatcac atagaaactt acagcagtgc ttcaagctac accattagga      300
atgcaagacg tggtagacgt ggctcctatt cctgtaaggc agataggaaa ttttctctat      360
ttatagacac aacagaagaa acaggatcta agtggctgaa tgtccaagag ctgtttccag      420
cacctgggct gacagccagc cccctgcagc ccgtagaggg gagttcagtg accctgtcct      480
gcaacacccg gctcccttca gatagggcaa cgacccagct acgctattcc ttcttcaaag      540
atgggcacac ttgtcaatcg ggctggacct catcaaaatt taccatctca gcaatatcga      600
aggaaagactc aggaatttac tgggtgtgag caatgactgc ctctcgcagt gtctcaaagc      660
agagtccacc gtctacata gatgtagaga ggatccctgt atctcaagtc accatggaaa      720
tcacagccttc aaggggctgg ggagtgtgag gggagccact ggtcgttgaa ggggagcccc      780
tgggtcctggc ttgttctgtg gctaaaggca cgggctaact caggttctcc tggcataggc      840
aggacactaa ggaagtgtg ggaagaaaaa gtcagcgttc ccagagagtg gagctggaga      900
tccctactat caggggaaggc catgctgggg ggtactactg cacagcagac aacaactacg      960
gcctgatcca gagcgcaatc gtgaacatca ccgtgaaaat tccagtgttg aaccgcctcc      1020
tctccatcag tgttctctgg gtcttgcctt tcatcggaga tgtggcggag ctctactgtg      1080
aagacaagag agcatctcct ccggttctct actgggttta tcatgaaaat atcactcttg      1140
ctaaccacctc ggcacctttt ggaggaaagg catcctttaa gctctctctg actgcagggc      1200
attctgggaa ctactcttgt gaggcgtgaa acgcctgggg taccagcgc agtgagggtg      1260
taacgctcaa tgtcacagag ccccccacca aagtgcgttt ggtgaatggc ccccaccact      1320
gtgaaggacg cgtagaggtg gaggcaggag gtgcctgggg cactgtatgt gatgatggt      1380
gggacatgag ggaatgtggt gtgtgtgtgc gagagctggg ctgtggagca gcccacaca      1440
cacctatagc catgctgtat ccaccagcag ttgatgaagc tctgcctgtg ctcatccagg      1500
tagccctgtg caatggcaca gaaaagaccc tggctgaatg tgaccaggtt gaggcctttg      1560
attgtggaca tgatgaggat gctggagctg tgtgtgaagt cttaccagc actttctgaa      1620
gatctagaga ccagagacca tcagacctcc tactttctgc actgggctc acagccctca      1680
cggctctgcag ctccagtggt acttccagac ttcagctgtg gottatcctt caagaggact      1740
cgaaactata ttaatctgct ctgagataat gttccaacag ctccaaagaa agcccgagtc      1800
ccttgtcccc agagggccaag cttggaaaaa ttgttccctt gtccagggtt cctgccttct      1860
tagttctctc ttgctatctc cttgggcaga tgcagaggtg gcacaagtaa ggatcacata      1920
catgtgctcg ggcttccalc tggtagaatg tggctcaaca aagcacatac aac      1973

```

&lt;210&gt; 83

&lt;211&gt; 1530

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:/note =  
synthetic construct

&lt;400&gt; 83

10

20

30

40



```

atgcctctgt gcttgetgct tctggctctc gctcctgtcg gagtccagtc cgaactggttg 60
agcatcagcc ttccacaccg ttcttatgaa ggagaccaag tagttataag ctgcacagga 120
aaaaataatg gtgacataaa gagactgaag tacttcaagg atggatatca catagaaact 180
tacagcagtg cttcaagcta caccattagg aatgcaagac gtggtgacag tggctcctat 240
tcctgtaagg cagataggaa atttttccta tttatagaca caacagaaga aacaggatct 300
aagtggctga atgtccaaga gctgtttcca gcacctgggc tgacagccag cccctgcag 360
ccgtagagg ggagttcagt gacctgtcc tgcaacacct ggctcccttc agataggcca 420
acgaccagc tacgctatc cttcttcaaa gatggccaca ctttgcaatc gggctggacc 480
tcacataaa ttaccatctc agcaatatcg aaggaagact caggaaatta ctggtgtgaa 540
gcaatgactg cctctgcagc tgtctcaag cagagtcacc ggtcctacat agatgtagag 600
aggatccctg tatctcaagt caccatggaa atccagcctt caaggggctg gggagttgaa 660
ggggagccac tggctgttga aggggagccc ctggtcctgg cttgttctgt ggctaaagcc 720
accgggctaa tcacgttctc ctggcatagg caggacacta aggaagagtg ggggaagaaa 780
agtcacgctt ccagagagt ggagctggag atccctacta tcagggaagg ccagtctggg 840
gggtactact gcacagcaga caacaactac ggctgtatcc agagcgcaat cgtgaacatc 900
accgtgaaaa ttccagtgtt gaacccgtc ctctccatca gtgttctcgg ggtcttgccc 960
ttcatcgagg atgtggcgga gcttcaactg gaagacaaga gacatctcc tccggttctc 1020
tactggtttt atcatgaaaa tatcactctg gctaacacct cggcaccctt tggaggaaa 1080
gcatctttta agctctctct gactgcaggg cattctggga actactcttg tgaggctgaa 1140
aacgctctgg gtacccaagc cagtggagtg gtaacgctca atgtcacaga gccccacccc 1200
aaagtgcggt tggtagaatgg cccccaccac tgtgaaggac gcttagaggt ggagcaggaa 1260
ggtcgtctgg gcaactgtatg tgaatgtggc tgggacatga gggatgtggc tgtggtgtgc 1320
cgagagctgg gctgtggagc agcccaaac acacctatag ccagtctgta tccaccagca 1380
gttgatgaag ctctgcctgt gctcattcag gtagccctgt gcaatggcac agaaaagacc 1440
ctggctgaat gtgaccaggt tgaagccctt gattgtggac atgatgagga tgcctggagct 1500
gtgtgtgaa gcttaccacg cactttctga

```

&lt;210&gt; 84

&lt;211&gt; 1371

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:/note =  
synthetic construct

&lt;400&gt; 84

```

ccacagtgtt ctatcccaga tccgtggtcc atctgcccta aggacttgag ctgacacctg 60
ctcaaaagga gctacttgcc tctagtctca tgcctctgtg cttgctgctt ctggtctctg 120
ctcctgtcgg agtccagtcg gactgggtga gcatcagcct tccacacccg tcttatgaag 180
gagaccaagt agttataagc tgcacaggaa aaaataatgg tgacataaag agactgaagt 240
acttcaagga tggatatcac atagaaactt acagcagtgc ttcaagctac accattagga 300
atgcaagacg tggtagacag ggctcctatt cctgtaaggc agataggaaa ttttctctat 360
ttatagacac aacagaagaa acaggatcta agtggctgaa tgtccaagag ctgtttccag 420
cacctgggct gacagccagc cccctgcagc ccgtagaggg gagtccagtg accctgtcct 480
gcaacacctg gctcccttca gatagggcaa cgacccagct acgctattcc ttcttcaaa 540
atggccacac tttgcaatcg ggctggacct catcaaaatt taccatctca gcaatatcga 600
aggaagactc aggaattac tgggtgtgag caatgactgc ctctgcagtg gtctcaagc 660
agagtcaccc gctctacata gatgtagaga ggatccctgt atctcaagtc accatggaaa 720
tccagccttc aaggggctgg ggagttgaa gggagccact ggtcgttgaa gggagcccc 780
tggctcctggc ttgttctgtg gctaaaggca cccggcctaa cactgtctcc tggcataggc 840
aggacactaa ggaagtgtg ggaagaaaa gtcagcgctc ccagagagtg gagctggaga 900
tccctactat cagggaaggc catgctgggg ggtactactg cacagcagac aacaactacg 960
gctgatcca gagcgcaatc gtgaacatca ccgtgaaaat tccagtgttg aaccgcctcc 1020
tctccatcag tgttctctgg gtcttgcctc tcatcggaga tgtggcggag cttcactgtg 1080
aagacaagag agcatctcct ccggttctct actggtttta tcatgaaaat atcactctgg 1140
ctaaccctc ggaccccttt ggaggaaaag catcctttta gctctctctg actgcagggc 1200
attctgggaa ctactcttgt gaggtgaaa acgctgggg taccagcgc agtgaggtgg 1260
taacgctcaa tgtcacaggt aggacaattt aatgatccat tccagggtgc aacttgccct 1320
ctggccatgc ccttcttctc tcccttgca cgtacacct tggctcttga a 1371

```

10

20

30

40

<210> 85  
 <211> 1203  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence:/note =  
 synthetic construct

<400> 85  
 atgctctgtt gcttctgtct tctgttcttc gctctgtctg gactccagtc cgaactgggtg 60  
 agcatcagcc ttccacaccc ttcttatgaa ggagaccaag tagttataag ctgcacagga 120  
 aaaaataatg gtgcataaaa gagactgaag tacttcaagg atggatatca catagaaact 180  
 tacagcagtg cttcaagcta caccattagg aatgcaagac gtggtgacag tggctcctat 240  
 tctgttaagg cagataggaa atttttctta tttatagaca caacagaaga aacaggatct 300  
 aagtggctga atgtccaaga gctgtttcca gcacctgggc tgacagccag cccctgcag 360  
 ccggtagagg ggagttcagt gacctgtcc tgcaacacct ggctcccttc agataggcca 420  
 acgaccagc tacgtatctt cttcttcaaa gatggccaca ctttgcaatc gggctggacc 480  
 tcatcaaaat ttaccatctc agcaatatcg aagggaagact caggaaatta ctggtgtgaa 540  
 gcaatgactg cctctgcag tgtctcaaa cagagtcacc ggtcctacat agatgtagag 600  
 aggatccctg tatctcaagt caccatggaa atccagcctt caaggggctg gggagtgtgaa 660  
 ggggagccac tggctgttga aggggagccc ctggtccttg cttgttctgt ggtcaaggcc 720  
 accgggctaa tcacgttctc ctggcatagg caggacacta aggaaagtgt ggggaagaaa 780  
 agtcagcgtt cccagagagt ggagctggag atccctacta tcagggaagg ccatgtctgg 840  
 ggttactact gcacagcaga caacaactac ggcctgatcc agagcgcaat cgtgaacatc 900  
 accgtgaaaa ttccagtgtt gaaccgctc ctctccatca gtgttctctg ggtcttgccc 960  
 ttcatcgagg atgtggcaga gcttcaactgt gaagacaaga gagcatctcc tccggttctc 1020  
 tactggtttt atcatgaaaa tatcactctg gctaacacct cggcaccttt tggaggaaaag 1080  
 gcatctttaa agctctctct gactgcaggc cattctggga actactcttg tgaggctgaa 1140  
 aacgcctggg gtaccaagcg cagtgaagtg gtaacgctca atgtcacagg taggacaatt 1200  
 taa 1203

10

<210> 86  
 <211> 1479  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence:/note =  
 synthetic construct

<400> 86  
 gactgggtga gcatcagcct tccacaccgt tottatgaag gagaccaagt agttataaag 60  
 tgcacaggaa aaaaataatg tgacataaag agactgaagt acttcaagga tggatatcac 120  
 atagaaactt acagcagtcg ttcaagctac accattagga atgcaagacg tggtagacgt 180  
 ggctcctatt cctgttaaggc agataggaaa tttttcctat ttatagacac aacagaagaa 240  
 acaggatcta agtggctgaa tgtccaagag ctgtttccag cacctgggtc gacagccagc 300  
 cccctgcagc ccgtagaggg gagttcagtg accctgtcct gcaacacctg gctcccttca 360  
 gatagggcaa cgacccagct acgctattcc ttcttcaaa atggccacac ttgtcaatcg 420  
 ggctggacct catcaaaatt taccatctca gcaatatcga aggaagactc aggaaattac 480  
 tgggtgtgaag caatgactgc ctctcgaggt gtctcaaacg agagtcacag gtctacata 540  
 gatgtagaga ggatccctgt atctcaagtc accatggaaa tccagccttc aaggggctgg 600  
 ggaagtgaag gggagccact ggtcgttgaa ggggagccc tggctcctggc ttgttctgtg 660  
 gctaaaggca ocgggctaatt caggttctcc tggcataggc aggacactaa ggaagtgtg 720  
 ggaagaaaa gtcagcgttc ccagagagtg gagctggaga tccctactat cagggaaggc 780  
 catgctgggg ggtactactg cacagcagac aacaactacg gcctgatcca gagcgcaatc 840  
 gtgaacatca ccgtgaaaa tccagtgttg aacccgctcc tctccatcag tgttctctgg 900  
 gctctgccct tcatcgaga tgtggcggag cttcactgtg aagacaagay agcatctcct 960  
 ccggttctct actggttlla tcatgaaaat atcactctgg ctaacacctc ggcacctttt 1020  
 ggaggaaaag catcctttta gctctctctg actgcagggc attctgggaa ctactcttgt 1080  
 gaggctgaaa acgctctggg taccaagcgc agtgaggtg taacgctcaa tgtcacagag 1140

30

40

```

ccccaccca aagtgcgttt ggtgaatggc cccaccact gtgaaggacg cgtagagggtg 1200
gagcaggaa gtcgctgggg cactgtatgt gatgatggct gggacatgag ggtatgtggct 1260
gtggtgtgcc gagagctggg ctgtggagca gcccacaca cactatago catgctgtat 1320
ccaccagcag ttgatgaagc tctgctgtg ctcattcagg tagccctgtg caatggcaca 1380
gaaaagaccc tggctgaatg tgaccaggtt gaggcctttg attgtggaca tgatgaggat 1440
gctggagctg tgtgtgaagt cttaccacgc actttctga 1479

```

<210> 87  
 <211> 1152  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence:/note =  
 synthetic construct

```

<400> 87
gactggttga gcatcagcct tccacaccgt tcttatgaug gagaccaagt agttataagc 60
tgcacaggaa aaaataatgg tgacataaag agactgaagt acttcaagga tggatatcac 120
atagaaactt acagcagtgcc ttcaagctac accattagga atgcaagacg tggtagacgt 180
ggctcctatt cctgtaaggc agataggaaa tttttcctat ttatagacac aacagaagaa 240
acaggatcta agtggttgaa tgtccaagag ctgtttccag cacctgggct gacagccagc 300
ccccgacgc ccgtagaggg gagttcagtg accctgtcct gcaacacctg gctcccttca 360
gatagggcaa cgaccacgct acgctattcc ttcttcaaaag atggccacac tttgcaatcg 420
ggctggacct catcaaaatt taccatctca gcaatatcga aggaagactc aggaattac 480
tgggtgtgaag caatgactgc ctctcgaggt gtctcaaaag agagtcacgg gtctacata 540
gatgtagaga ggatccctgt atctcaagtc accatggaaa tccagccttc aaggggctgg 600
ggagttaag gggagccact ggtcgttgaa ggggagcccc tggctcctggc ttgttctgtg 660
gtcaaaaggca ccgggctaatt cactgtctcc tggcataggc aggcactaa ggaagtgtg 720
gggaagaaaa gtcagcgttc ccagagagtg gagctggaga tccctactat cagggagggc 780
catgctgggg ggtactactg cacagcagac aacaactacg gcctgatcca gagcgcaatc 840
gtgaacatca ccgtgaaaaa tccagtgttg aaccgctcc tctccatcag tgttctctgg 900
gtcttgcctc tcatcgagga tgtggcggag ctctactgtg aagacaagag agcatctcct 960
ccggttctct actggtttta tcatgaaaat atcactctgg ctaaacacct ggcacctttt 1020
ggaggaaaag catcctttta gctctctctg actgcagggc attctgggaa ctactcttgt 1080
gaggctgaaa acgctcgagg taccagcgcg agtgaggttg taacgctcaa tgtcacagg 1140
aggacaattt aa
1152

```

<210> 88  
 <211> 1567  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence:/note =  
 synthetic construct

```

<400> 88
tgagtagtct ggttttgcct ttttttcttt tggtagaggg taccttcaag ttaccatccc 60
cagcctggct ctcactgtac ctgtgctcct gctactgac tgtgtcttac cgtgtgaacc 120
tgctggaatc tctgatgtga gcttgaagac acggccccc aaggagatgg tgatggaggg 180
agacaagctg gtccctcatc gctcgggttg tagagtcaat gggaatataa ctactctctg 240
gtacagaggg gccctgggtt tccaactgga aacaaagaca caaccttcac taacagcaga 300
gtttgagatc agtgacatga agcagagcga tgcctgatca tattactgtg cggctaacga 360
tggccacgac cctatcgcca gtgagctggg gagcatccac gtcagagttc cagtgtctcg 420
ccctgtcctt acgttttggg actctggaac ccaggctgtg ctaggggacc tgggtggagct 480
tactgttag gccctgagag gctcaccccc aatcttctac cagttttacc atgagagcat 540
catcctgggg aacagttcag caccctctgg aggaggagca tcttcaact tctcctgac 600
tgcagaacat tctggaact tctcctgtga ggcagcaat ggacaggggt cccaacgaag 660
tgaggtgtgt gctctcaact taacaggtct ctcttagtg cctactgaga atggaatcag 720
ccatctctcc ttaggactca ctgggtggct gcttggctgt cttagccca tcacatggc 780

```

10

20

30

40

```

cttaatatatt tgctactggc tcaagagaaa aataggaaga cagtcagagg atccagtcag 840
gagccctcct cagactgtgc tccaaggatc cagctacccc aaatcccccg actcaaggca 900
gccagagccc ctgtatgaga acgtgaacgt tgtaagtggc aatgaagtgt actctctggt 960
gtaccacacc ccgcagggtgc tggaaccagc agcagctcag catgtgagga cacacggagt 1020
aagttagtcc ttccagggtct cctctggact ctattctaag ccaaggataa acattgcaca 1080
tatggactat gaagacgcca tgtagaatta tgtaaacagc aactatggag tgctacatac 1140
aagcccaagg cctgatgtgg cctccaagga tactggggac agggatagct tgcacagcca 1200
atccccccac acactgocgt tcattagatg agtccttcac ctacccctgtg tgaagctgga 1260
gcaagtccctg cagaaaaccac ccaggaaaac caacttagac ggagaagcca gaagcatttg 1320
catctggttg ttgcccatto atgttggcac acgaactttt atttacagga ggaatatggt 1380
gtgatgaaag caactaaggt cttacagcag agggacaatg cgactcagag agcacaaagc 1440
cgagatcaat ggctttgcag gtctgtgtg gagacagagc catgcttcc ctgtgcacat 1500
acccatagat acttctgagt cactgccatc aacttagaat taaacacagt tgcataaaat 1560
gtactgt

```

```

<210> 89
<211> 1032
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:/note =
        synthetic construct

```

```

<400> 89
atgctacett ggctcctgct actgatctgt gctctaccgt gtgaacctgc tggaaatctct 60
gatgtgagct tgaagacacg gcccccagga ggtatgggtga tygagggaga caagctggtc 120
ctcatctgct cggttgatag agtcaactggg aatataactt acttctggtg cagagggggcc 180
ctgggtttcc aactggaaac aaagacacaa ccttcactaa cagcagagtt tgagatcagt 240
gacatgaagc agagcgatgc tgatcaatat tactgtgocg ctaacgatgg ccacgacccct 300
atgccagtg agctggtgag catccacgtc agagttccag tgtctcgccc tgtccttacg 360
tttggggact ctggaaccca ggctgtgcta ggggacctgg tggagcttca ctgtaaggcc 420
ctgagagctt caccoccat cttctaccag ttttatcatg agagcatcat cctggggaac 480
agttcagcac cctctggagg aggagcatcc ttcaacttct cctgactgc agaacattct 540
ggaaacttct cctgtgaggc cagcaatgga cagggtgccc aacgaagtga ggtggtggct 600
ctcaacttaa caggtctctc cttagtgcct actgagaatg gaatcagcca tctctcctta 660
ggactcactg ggtggtgctt tggtgtctt agccccatca ccatggcctt aatattttgc 720
tactggctca agagaaaaat aggaagacag tcagaggatc cagtcaggag cctcctcag 780
actgtgctcc aaggatccac gtacccccaa toccccgact caaggcagcc agagccccctg 840
tatgagaacg tgaacgttgt aagtggcaat gaagtgtact ctctggtgta ccacaccocg 900
caggtgctgg aaccagcagc agctcagcat gtgagyacac acggagtaag tgagtccctt 960
caggtctcct ctggactcta ttctaagcca aggataaaca ttgcacatat ggactatgaa 1020
gacgccatgt ag

```

```

<210> 90
<211> 981
<212> DNA
<213> Artificial Sequence

```

```

<220>
<223> Description of Artificial Sequence:/note =
        synthetic construct

```

```

<400> 90
ggaatctctg atgtgagctt gaagacacg cccccaggag gatgggtgat ggagggagac 60
aagctgggtc tcatctgctc ggttgataga gtcactggga atataactta cttctggtac 120
agagggggccc tgggtttcca actggaaaca aagacacaac cttoactaac agcagagttt 180
gagatcagtg acatgaagca gaggatgct gatcaatat actgtgccc taacgatggc 240
cacgacctta tcgccagtga gctggtagc atccacgtca gagttccagt gtctcgccct 300
gtccttacgt ttggggactc tggaaaccag gctgtgctag gggacctggt gagcttcac 360
tgtaaggccc tgagaggtc acccccaatc ttctaccagt tttatcatga gacatcacc 420

```

10

20

30

40

```
ctggggaaca gttcagcacc ctctggagga ggagcatcct tcaacttctc cctgactgca 480
gaacattctg gaaacttctc ctgtgaggcc agcaatggac aggggtgcca acgaagtga 540
gtggtggctc tcaacttaac aggtctctcc ttagtgccca ctgagaatgg aatcagccat 600
ctctccttag gactcaactgg gtggctgctt ggctgtctta gcccatcac catggcctta 660
atattttgc tctggctcaa gagaaaaata ggaagacagt cagaggatcc agtcaggagc 720
cctcctcaga ctgtgctcca aggatccacg taccccaaat ccccgactc aaggcagcca 780
gagccctcgt atgagaacgt gaacgttcta agtgccaatg aagtgtactc tctggtgtac 840
cacaccccg aggtgctgga accagcagca gctcagcatg tgaggacaca cggagtaagt 900
gagtcctttc aggtctctc tggactctat tctaagccaa ggataaacat tgcacatatg 960
gactatgaag acgcatgta g 981
```

<210> 91  
<211> 660  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:/note =  
synthetic construct

10

```
<400> 91
atgtacactt ggctcctgct actgatctgt gctctaccgt gtgaacctgc tgaatctct 60
gatgtgagct tgaagacacg gccccagga ggatgggiga tggaggaga caagctgggc 120
ctcatctgct cggttgatag agtcactggg aatataactt acttctggta cagaggggcc 180
ctgggtttcc aactggaac aaagacacaa ccttactaa cagcagagt tgagatcagt 240
gacatgaagc agagcgatgc tgatcaatat tactgtgcgg ctaacgatgg ccacgacct 300
atcgccagtg agctggtag catccacgtc agagtccag tgtctcgccc tctccttacg 360
tttggggact ctggaaccca ggctgtgcta gggacactgg tggagcttca ctgtaaggcc 420
ctgagaggct caccaccaat cttctaccag tttatcatg agagcatcat cctggggaac 480
agttcagcac cctctggagg aggagcatcc tccaacttct cctgactgc agaacttct 540
ggaaacttct cctgtgaggc cagcaatgga cagggtgccc aacgaagtga ggtggtggct 600
ctcaacttaa caggctctct cttagtgccl actgagaatg gaatcagcca tctctcctta 660
```

20

<210> 92  
<211> 609  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:/note =  
synthetic construct

```
<400> 92
ggaatctctg atgtgagctt gaagacacgg cccccaggag gatgggtgat ggaggagac 60
aagctggctc tcatctgtct ggttgataga gtcactggga atataactta cttctggtac 120
agaggggccc tgggtttcca actggaacaa aagacacaa cttcactaac agcagagttt 180
gagatcagtg acatgaagca gagcgatgct gatcaatatt actgtgcggc taacgatggc 240
cacgacctta tcgcacgtga gctggtagc atccacgtca gagttccagt gtctcgccct 300
gtccttacgt ttggggactc tggaaacccag gctgtgctag gggacctggg ggagcttcac 360
tgtaaggccc tgagaggctc accccaate ttctaccagt ttatcatga gagcatcatc 420
ctggggaaca gttcagcacc ctctggagga ggagcatcct tcaacttctc cctgactgca 480
gaacattctg gaaacttctc ctgtgaggcc agcaatggac aggggtgcca acgaagtga 540
gtggtggctc tcaacttaac aggtctctcc ttagtgccca ctgagaatgg aatcagccat 600
ctctcctta 609
```

30

<210> 93  
<211> 303  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence

<220>

40

<223> Description of Artificial Sequence:/note =  
synthetic construct

<400> 93  
aagagaaaaa taggaagaca gtcagaggat ccagtcagga gccctcctca gactgtgctc 60  
caaggatcca cgtaccccaa atcccccgac tcaaggcagc cagagccctt gtatgagaac 120  
gtgaacgttg taagtggcaa tgaagtgtac tctctggtgt accacacccc gcaggtgctg 180  
gaaccagcag cagctcagca tgtgaggaca caccggagtaa gtgagtcctt tcaggtctcc 240  
tctggactct attctaagcc aaggataaac attgcacata tggactatga agacgccatg 300  
tag 303

<210> 94  
<211> 1567  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:/note =  
synthetic construct

<400> 94  
tgagtgtct ggttttgett ttttttcttt tgggtgagagg taccttcaag ttaccatccc 60  
cagcctgggtc ctcatgctac cttggctcct gctactgato tgtgctctac cgtgtgaacc 120  
tgctggaatc tctgatgtga gcttgaagac acggcccccga ggaggtggg tgatggaggg 180  
agacaagctg gtcctcatct gctcgggtga tagagtcact gggaataataa ctacttctg 240  
gtacagaggg gccctgggtt tccaactgga aacaaagaca caaccttcac taacagcaga 300  
gtttgagatc agtgacatga agcagagcga tgctgatcaa tattactgtg cggctaaccga 360  
tggccacgac cctatcgcca gtgagctggt gagcatccac gtcagagttc cagtgtctcg 420  
cctgtcctt acgtttggg actctggaac ccaggctgtg ctaggggacc tgggtggagct 480  
tcactgtaag gccctgagag gctcaccccc aatcttctac cagttttatc atgagagcat 540  
catcctgggg aacagttcag caccctctgg agggaggagca tccttcaact tctccctgac 600  
tgacagaacat tctggaaact tctcctgtga ggccagcaat ggacagggty cccaacgaag 660  
tgaggtgggt gctctcaact taacaggtct ctccttagtg cctactgaga atggaatcag 720  
ccatctctcc ttaggactca ctgggtggct gcttggctgt cttagcccca tcaccatggc 780  
cttaataatt tgctactggc tcaagagaaa aataggaaga cagtacagag atccagtcag 840  
gagccctcct cagactgtgc tccaaggatc cactacccc aaatccccc actcaaggca 900  
gccagagccc ctgatgaga acgtgaacgt tgtaagtggc aatgaagtgt actctctggt 960  
gtaccacacc ccgaggtgc tggaaaccagc agcagctcag catgtgagga cacacggagt 1020  
aagtgaagtc tttcaggtct cctctggact ctattctaag ccaaggataa acattgcaca 1080  
tatggactat gaagacgcca tgtagaatta tgtaaacagc aactatggag tgctacatac 1140  
aagcccaagg cctgatgtgg cctccaagga tactggggac agggatagct tgccagccca 1200  
atttccccc acactgggt tcattagatg agtccttcac ctaccctgtg tgaagctgga 1260  
gcaagtcctg cagaaaccac ccaggaaaaa caacttagac ggagaagcca gaagcatttg 1320  
catctggttg ttgcccattc atgttggcac acgaactttt atttacagga ggaaaatggt 1380  
gtgatgaaag caactaaggt cttacagcag agggacaatg cgactcagag agcacaaaagc 1440  
cgagatcaat ggctttgcag gtctgctgtg gagacagagc catgcttctt ctgtgcacat 1500  
acactagagt acttctgagt cactgccatc aacttagaat taaacacagt tgcataaaat 1560  
gtactgt 1567

<210> 95  
<211> 903  
<212> DNA  
<213> Artificial Sequence

<220>  
<223> Description of Artificial Sequence:/note =  
synthetic construct

<400> 95  
atgctacctt ggctcctgct actgatctgt gctctaccgt gtgaacctgc tggaaatctct 60  
gatgtgagct tgaagacacg gcccccagga ggatgggtga tggagggaga caagctggtc 120

10

20

30

40

```

ctcatctgct cgggtgatag agtcaactgg aatataactt acttctggta cagagggggc 180
ctgggtttcc aactggaaac aaagacacaa ccttcactaa cagcagagtt tgagatcagt 240
gacatgaagc agagcgatgc tgatcaatat tactgtgcgg ctaacgatgg ccacgacctt 300
atcgccagtg agctgggtgag catccacgto agagtccag tgtctcgccc tgcctctacg 360
tttggggact ctggaaccca ggctgtgcta ggggacctgg tggagcttca ctgtaaggcc 420
ctgagaggct caccocccaa ctcttaccag ttttatcatg agagcatcat cctgggggaa 480
agttcagcac cctctggagg aggagcatcc ttcnaacttct cctgactgc agaacattct 540
ggaaacttct cctgtgaggc cagcaatgga cagggtgccc aacgaagtga ggtggtggct 600
ctcaacttaa caggaagaca gtcagaggat ccagtcagga gcctctctca gactgtgctc 660
caaggtatcca cgtaccccaa atcccccgac tcaaggcagc cagagccctt gtatgagaac 720
gtgaacggtg taagtggcaa tgaagtgtac tctctggtgt accacacccc gcaggtgctg 780
gaaccagcag cagctcagca tgtgaggaca caggagtaa gtgagtcctt tcaggtctcc 840
tctggactct attctaagcc aaggataaac attgcacata tggactatga agacgcoatg 900
tag 903

```

<210> 96  
 <211> 852  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence:/note =  
 synthetic construct

```

<400> 96
ggaatctctg atgtgagctt gaagacacgg cccccaggag gatgggtgat ggaggagagc 60
aagctggtcc tcatctgctc ggttgataga gtcactggga atataactta cttctgtgtac 120
agagggggccc tgggtttcca actggaaaca aagacacaa cttcactaac agcagagttt 180
yagatcagtg acatgaagca gagcgatgct gatcaatat actgtgcggc taacgatggc 240
cacgaacctt tgcgcagtg gctggtgagc atccacgta gacttccagt gctctgccc 300
gtccttacgt ttggggactc tggaaacccag gctgtgctag gggacctggg ggagcttcac 360
tgtaaaggccc tgagaggctc acccccaatc ttctaccagt tttatcatga gagcatcatc 420
ctggggaaaca gttcagcacc ctctggaggg ggagcatcct tcaactttct cctgactgca 480
gaacattctg gaaactttct ctgtgaggcc agcaatggac aggggtgccc acgaagtggc 540
gtggtggctc tcaacttaac aggaagacag tcagaggatc cagtcaggag cctcctcag 600
actgtgctcc aaggatccac gtaccccaaa tcccccgact caaggcagcc agagcccttg 660
tatgagaacg tgaactgtgt aagtggaat gaagtgtact ctctggtgta ccacacccc 720
caggtgctgg aaccagcagc agctcagcat gtgaggacac acggagtaag tgagtccttt 780
caggtctcct ctggactcta ttotaagcca aggataaaca ttgcacatat ggactatgaa 840
gacgcoatgt ag 852

```

<210> 97  
 <211> 2447  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence:/note =  
 synthetic construct

```

<400> 97
attcaagtta cactcaactg ttttgaaga gcagttcccc agatttctcc ttggagctgt 60
gagtgactac catctcgagc aagagcaaga ggaaagcact acctgtgagc agatgtctgg 120
ttcatttcca cctgtgtggt tggtcacaca gatgtggctg actctactgg ttgtactcc 180
tgtaaatgga cagcatgaag ctgcacagca gctgtgggtt tcccttcagc ctccatggac 240
cactttcttt cgaggagagg tgcgcacact gacttggtat agattcggct tctccgtacc 300
ccagaaaaca aaatggtacc agaaaagaa aacagtgaag caaacccag gtgctttggt 360
aattaaagca cataccttaa aggtccatga gtccggagag tattggtgac aagccgacag 420
nttacttccg agcaatgcac tgaacgtaga gttttctgaa gatttctgg tctgcaagc 480
tccacctgct gtgtttgaag gagactctgt ggttctgagg tgctaogcaa agaaaggcat 540
agaagcagag accctgacat tttaacagga tggtaaagct ctgacattac atcatcaaag 600

```

10

20

30

40

```

tgagctctct attcatcatg caaatctgaa ggacaacggg caatacaaat gcacttcgaa 660
gaagaagtgg tcttttgggt cctctctatac ttccaatacg gtcggagttc aagtccaaga 720
gttgttccca cggcctgtgc tgagagccag accctcccat cccatagatg gaagtcagat 780
gacctgacg tgctcagacc agctctctgc acagaagtcg gatgcccgcc tccagttctg 840
tttcttcaga aacctccagc ttctgggggc aggtctcagc cgtctctcag agtttcacat 900
tcttgccata tggactgaag agtcaaggag ataccagtg aaggcagaaa cagtgaattc 960
ccaagttaga aaacaaagta cagcgttcat aatccagtg cagagagctt ctgcgagatt 1020
ccaaacacac atcatccag cctcaaatgt ggtgttgaa gggcagttgc tgttactona 1080
ctgctcagta aaaggagtyc caggrrccct caaattctcc tggatataaa aggacatgct 1140
gaatgaagaa acaaaagattc ttaagtctc caacgcagaa ttcaagatct cccaggtgaa 1200
catcagtgac gcaggggagt atcactgtga agctaccaac agccgccgaa gctttgtcag 1260
cagggcattt cccatcaacca taaaagtccc agtatctcaa ccagttctca cctaagcac 1320
aggcaagacc caggcccttg agggagactt gatgacactt cattgtcaat cccagagggg 1380
ctctccatgt atcctgtatg aattcttcta tgagaatgtc tccctgggga atagctctat 1440
actctctgga ggaggagcat acttcaattt ctctatgagc acagagcgat ctggaaacta 1500
ctactgcaca gcagacaatg gcctgggagc ccagtgagtg gaagctataa ggtatctctat 1560
ctttgacatg acaaaagaaca gaagtgttcc tatggctgcc ggaatcactg tgggactgct 1620
catcatgggt gttggagtggt ttctgtttta ttgctggttc tctagaaaag caggaggaaa 1680
gcctacctct gatgactcca gaaaccttc agattcagaa cccagagagc cccactatta 1740
caactgtacca gcctgtatag aactgcagcc agtgtagagc aatgagcctg aggaaaacgt 1800
gatttacaca gaagtacgga gaactcaacc aagacagaaa catgcagatc aggaagtctga 1860
aagcccaaga tcaaggtgcc agatggctga gaaaaagtag gatagtctc ctccaagaac 1920
agctccagaa aagaaccccg aagctctgct agtctaactc cacogagctc tctactgggc 1980
ctgcacttct ctaccacagg atggctccac agatcatgga cagcaagaaa atggccact 2040
ctcctaagac tgggccaaca tccccatctt ctctttggtt tccagagcc accgccccc 2100
aaagtcagca ggaagtgtga aaagatcaca acgacctat tctgttttg taaccacccc 2160
cagcctgaag caggctgagc cagaccttga ccttgctgcc actaaggaga ttacctaggg 2220
tggagcctgc ctctctagat cactctattg ttccagccact gccactgttc tcttcaaga 2280
cactgctacc tgetgggagg ccaactgagc attccagaga ctacacccta tctgcacat 2340
catcacctgt agcctgttcc aggtcccaag aatgaattgg cggcaattgg cctccccct 2400
accctctta taagtgcatt tgccattaaa catttgggct ttgatct 2447

```

&lt;210&gt; 98

&lt;211&gt; 1788

&lt;212&gt; DNA

&lt;213&gt; Artificial Sequence

&lt;220&gt;

<223> Description of Artificial Sequence:/note =  
synthetic construct

&lt;400&gt; 98

```

atgtotgggt cattctcacc ctgtgtgggt ttccacacaga tgtggctgac tctactggtt 60
gtgactcctg tcaatggaga gcatgaagct gcacagcagt ctgtgggttc ccttcagcct 120
ccatggacca ctttctttcg aggagaggtc gtcacactga cttgttatag attcggcttc 180
tccgtacccc agaaaaacaa atggtaccag aaaagaaaaa cagtgaagca aaccccaggt 240
gctttggtta taaagcaca taccttaaag gtccatgagt cgggagagta ttggtgcaa 300
gccgacagct tacttccgag catgcacgtg aacgtagagt tttctgaaga tttctgggtg 360
ctgcaagctc cactgctgtg gtttgaagga gactctgtgg ttctgaggtg ctacgcaag 420
aaaggcatag aagcagagac cctgacattt tacaaggatg gtaaagctct gacattacat 480
catcaaatgt agctctctat tcatcatgca aatctgaagg acaacgggtc atacaaatgc 540
acttcgaaga agaagtgttc ttttgggtcc ctctataact ccaatacggg cggagttoaa 600
gtccaagagt tgttcccacg gcctgtgctg agagccagac cctcccatcc catagatgga 660
agtccagtg aactgacgtg tcagaccacg ctctctgcac agaagtcaga tgcccggtc 720
cagttctgtt tcttcagaaa cctccagctt ctgggggtcag gctgcagccg ctctcagag 780
tttcacattc ctgccatag gactgaagag tcaaggagat accagtgcaa ggcagaaaca 840
gtgaattccc aagttagaaa acaaaagtaca gcgttcataa tccagtgca gagagctct 900
gagagattcc aaacacacat catcccagcc tcaaaagtgg tgtttgaagg gcagttgctg 960
ttactcaact gctcagtaaa aggagtycca ggrcccctca aattctctct gtataaaaag 1020
gacatgctga atgaagaaac aaagattctt aagtcctcca acgcagaatt caagatctcc 1080
caggtagaac tcaagtacgc aggggagtat cactgtgaag ctaccaacag ccgcccgaagc 1140

```

10

20

30

40



```

ttgttcagca gggcatttcc cateacoata aaagtcccag tatctcaacc agttctcacc 1200
ctaagcacag gcaagaccca ggccttgag ggagacttga tgacacttca ttgtcaatcc 1260
cagaggggct ctccatgtat cctgtatgaa ttcttctatg agaattgtct cctggggaat 1320
agctctatac tctctggagg agggacatac ttcaatttct ctatgagcac agagcgatct 1380
ggaaactact actgcacagc agacaatggc ctgggagccc agtgcaagtga agctataagg 1440
atctctatct ttgacatgac aaagaacaga agtgtttcta tggctgccgg aatcactgtg 1500
ggactgctca tcatggctgt tggagtggtt ctgttttatt gctgggttct tagaaaagca 1560
ggaggaaagc ctacctctga tgactccaga aaccttcag attcagaacc ccaggagccc 1620
acctattaca acgtaccagc ctgtatagaa ctgcagccag tgtacagcaa tgagcctgag 1680
gaaaacgtga tttcacaga agtacggaga actcaacca gacagaaaca tgcagatcag 1740
gagtctgaaa gcccaagatc aaggtgccag atggctgaga aaaagtag 1788

```

<210> 99  
 <211> 1710  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence

10

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence:/note =  
 synthetic construct

```

<400> 99
cagcatgaag ctgcacagca gtctgtggtt tcccttcagc ctccatggac cactttcttt 60
cgaggagagg tcgtcacact gacttggtat agattggct tctccgtacc ccagaaaaca 120
aaatgggtacc agaaaagaaa aacagtgaag caaaccccag gtgctttggt aattaaagca 180
cataccttaa aggtccatga gtccggagag tattggtgcc aagccgacag ctacttccg 240
agcatgcacg tgaacgtaga gttttctgaa gattttctgg tgctgcaagc tccacctgct 300
gtgtttgaag gagactctgt ggttctgagg tgctacgcaa agaaaaggcat agaagcagag 360
accttgacat tttaacaagga tggtaaagct ctgacattac atcatcaaag tgagctctct 420
attcatcatg caaatctgaa ggacaacggt caatacaaat gcacttcgaa gaagaagtgg 480
tcttttggtt cctctctaac ttccaatacg qtcggagtto aagtccaaga gttgttccca 540
ggcctgtgic tgagagccag accctcccat cccatagatg gaagtccagt gacctgacg 600
tgctcagccc agctctctgc acagaagtca gatgcccggc tccagttctg ttctctcaga 660
aacctccagc ttctggggtc aggtgcagc cgctcctcag agtttcacat tccctgcata 720
tgactgaag agtcaaggag ataccagtgc aaggcagaaa cagtgaattc ccaagttaga 780
aaacaaagta cagcgttcat aatcccaagt cagagagctt ctgogagatt ccaaacacac 840
atcatccag cctcaaagtt ggtgtttgaa gggcagttgc tgttactcaa ctgctcagta 900
aaaggagtyc caggccccct caaattctcc tgggtataaaa aggacatgct gaatgaagaa 960
acaaagattc ttaagtctct caacgcagaa ttcaagatct cccaggtgaa catcagtgc 1020
gcaggggagat atcactgtga agctaccaac agccgcgcaa gctttgtcag cagggcattt 1080
cccatcacca taaaagtccc agtatctcaa ccagtctca cctaagcac aggcagagcc 1140
cagggcccttg agggagactt gatgacactt cattgtcaat cccagagggg ctctccatgt 1200
atctgtatg aattcttcta tgagaatgtc tccctgggga atagctctat actctctgga 1260
ggaggagcat acttcaattt ctctatgagc acagagcgat ctggaaacta ctactgcaca 1320
gcagacaatg gccctgggagc ccagtgcagt gaagctataa ggaatctctat ctttgacatg 1380
acaaagaaca gaagtgttcc tatggctgcc ggaatcactg tgggactgct catcatggct 1440
gttggagtggt ttctgtttta ttgctgggtc tctagaaaag caggagyaag gccctacotct 1500
gatgactcca gaaaccttc agatccagaa cccaggagc ccacctatta caacgtacca 1560
gootgtatag aactgcagcc agtgtacagc aatgagcctg aggaaaacyt gatttacaca 1620
gaagtacgga gaactcaacc aagacagaaa catgcagatc aggagctctga aaguccaaga 1680
tcaaggtgcc ayatggctga gaaaaagtag 1710

```

<210> 100  
 <211> 1401  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence

<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence:/note =  
 synthetic construct

30

40

```

<400> 100
cagcatgaag ctgcacagca gtctgtggtt tcccttcage ctccatggac cacttttctt 60
cgagggagagg tctgtcacact gacttggttat agattcggct tctccgtacc ccagaaaaca 120
aaatgggtacc agaaaaagaaa aacagtgaag caaacccacag gtgctttggt aattaaagca 180
cataccttaa aggtccatga gtccggagag tattggtgcc aagccgacag cttacttcog 240
agcatgcacg tgaacgtaga gttttctgaa gattttctgg tctgcaagc tccacctgct 300
gtgtttgaag gagactctgt ggttctgagg tctacgcaa agaaaggcat agaagcagag 360
acctgacat tttacaagga tggtaaagct ctgacattac atcatcaag tgagctctct 420
attcatcatg caaatctgaa ggacaacgggt caatacaaat gcacttcgaa gaagaagtgg 480
tcttttgggt cctctctatac ttccaatacgt gtcggagttc aagtccaaga gttgttccca 540
cgccctgtgc tgagagccag accctcccat cccatagatg gaagtccagt gacctgacg 600
tgtcagaccc agctctctgc acagaagtca gatgccgggc tccagtctct tttcttcaga 660
aactccacgc ttctgggggtc aggtctgcagc cgtctctcag agtttcacat tcttgccata 720
tggaactgaag agtcaaggag ataccagtgc aaggcagaaa cagtgaattc ccaagttaga 780
aaacaaagta cagcgttcat aatccagtg cagagagctt ctgcgagatt ccaaacacac 840
atcatccacg cctcaagatt ggtgtttgaa gggcagttgc tgttactcaa ctgctcagta 900
aaaggagtyc caggrccctc caaattctoc tggataaaaa aggaactgat gaatgaagaa 960
acaaagattc ttaagtcttc caacgcagaa ttcaagatct cccaggtgaa catcagtac 1020
cgaggggagt atcactgtga agctaccaac agccgcgcaa gctttgtcag cagggcattt 1080
cccctcacc aaaaagtcct agtatctcaa ccagttctca cctaaagcac aggcagacc 1140
caggcccttg agggagactt gatgacactt cattgtcaat cccagagggg ctctccatgt 1200
atctctgatg aattctctta tgagaatgtc tccctgggga atagctctat actctctgga 1260
ggagagcat acttcaattt ctctatgagc acagagcgat ctggaacta ctactgcaca 1320
gcagacaatg gcctgggagc ccagtgcagt gaagctataa ggatctctat ctttgacatg 1380
acaaagaaca gaagtgttcc t 1401

```

<210> 101

<211> 1479

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Description of Artificial Sequence:/note =  
synthetic construct

```

<400> 101
atgtctggtt cattctcacc ctgtgtggty ttcacacaga tgtgggtgac tctactggtt 60
gtgactcctg tcaatggaca gcatgaagct gcacagcagt ctgtggttcc ccttcagcct 120
ccatggacca ctttctttcg agggagaggtc gtcacactga cttgttatag attcggcttc 180
tccgtacccc agaaaacaaa atggtaaccag aaaagaaaaa cagtgaagca aacccaggt 240
gctttggtaa ttaaaagcaca taccctaaag gtccatgagt ccggagagta ttgggtgcaa 300
gccgacagct tucttccgag catgcacgtg aacgtagagt tttctgaaga tttctggtg 360
ctgcaagctc cactctctgt gtttgaagga gactctgtgg ttctgaggtg ctacgcaaag 420
aaaggcatag aagcagagac cctgacattt tacaaggatg gtaaaagtct gacattacat 480
catcaaaagt agctctctat tcatcatgca aatctgaagg acaacgggtc atacaaatgc 540
acttcgaaga agaagtggtc ttttgggtcc ctctataact ccaatacggg cggagttcaa 600
gtccaagagt tgttccaccg gcctgtgctg agagccagac cctcccatcc catagatgga 660
agtccagtga cctgacgtg tcagaccacg ctctctgcac agaagtcaga tgcccggctc 720
cagttctctt tcttcagaaa cctccagctt ctgggggtcag gctgcagccg ctctccagag 780
tttcacattc ctgccatag gactgaagag tcaaggagat accagtgcaa ggcagaaaca 840
gtgaattccc aagttagaaa acaaaagtaca gcgttcataa tccagtgca gagagcttct 900
gcgagattcc aaacacacat catcccagcc tcaaaagtgg tgtttgaagg gcagttgctg 960
ttactcaact gctcagtaaa aggagtycca ggrccctca aattctcctg gtataaaaaa 1020
gacatgctga atgaagaaac aaagattctt aagtcctcca acgcagaatt caagatctcc 1080
caggtgaaca tcagtgcgc aggggagtat cactgtgaag ctaccaacag ccgcggaagc 1140
tttgtcagca gggcatttcc catcaccata aaagtcccag tatctcaacc agttctcacc 1200
ctaagcacag gcaagaccca gcccttgag ggagacttga tgacacttca ttgtcaatcc 1260
cagaggggct ctccatgtat cctgtatgaa ttcttctatg agaatgtctc cctggggaat 1320
agctctatac tctctggagg aggagcatac ttcaatttct ctatgagcac agagcgatct 1380
ggaaactact actgcacagc agacaatggc ctgggagccc agtgcagtga agctataagg 1440
atctctatct ttgacatgac aaagaacaga agtggttcc 1479

```

10

20

30

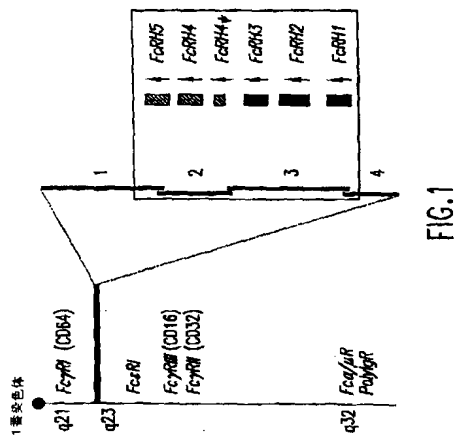
40

<210> 102  
 <211> 240  
 <212> DNA  
 <213> Artificial Sequence

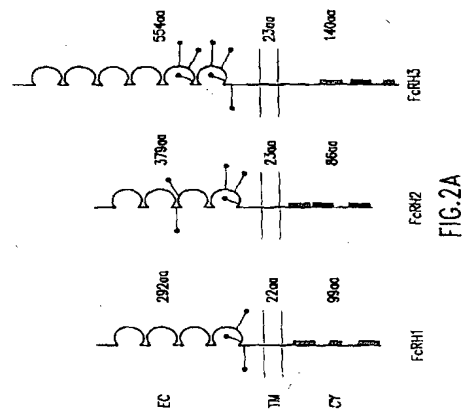
<220>  
 <223> Description of Artificial Sequence:/note =  
 synthetic construct

<400> 102  
 tctagaaaag caggaggaaa gctacctct gatgactcca gaaacccctc agattcagaa 60  
 cccaggagc ccacctatta caacgtacca gctgtatag aactgcagcc agtgtacagc 120  
 aatgagcctg agggaaacgt gatttacaca gaagtacgga gaactcaacc aagacagaaa 180  
 catgcagatc aggagtctga aagcccaaga tcaaggtgcc agatggctga gaaaaagtag 240

【図 1】



【図 2 A】







【手続補正書】

【提出日】平成16年12月20日(2004.12.20)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】配列表

【補正方法】追加

【補正の内容】

【配列表】

2005521429000001.app

## 【国際調査報告】

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|
| <b>INTERNATIONAL SEARCH REPORT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                        | International application No.<br>PCT/US03/09600 |
| <b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b><br>IPC(7) : A61K 38/00, 39/395, 48/00; C07K 5/00, 14/00<br>US CL : 424/130.1; 514/2, 44; 530/300, 350<br>According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                 |
| <b>B. FIELDS SEARCHED</b><br>Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)<br>U.S. : 424/130.1; 514/2, 44; 530/300, 350<br>Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched<br>Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)<br>Please See Continuation Sheet |                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                 |
| <b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                 |
| Category *                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                                                                                     | Relevant to claim No.                           |
| X,B                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | US 2003/0078396 A1 (GAIGER et al.) 24 April 2003 (24.04.2003), Sequence Listing (100% homology with both SEQ ID NO: 1 and SEQ ID NO: 21).                                                                                                                              | 1-7 and 9-14                                    |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | WO 01/38490 A2 (THE TRUSTEES OF COLUMBIA UNIVERSITY IN THE CITY OF NEW YORK) 31 May 2001 (31.05.2001), Sequence listing (100% homology to both SEQ ID NO: 1 and 21).                                                                                                   | 1-7 and 9-14                                    |
| X                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | DAVIS, R.S. et al. Identification of a family of Fc receptor homologs with preferential B cell expression. PNAS. 14 August 2001, Vol. 98, No. 17, pages 9772-9777, especially Figure 2 and Table 1 (teaches sequences with 100% homology to both SEQ ID NO: 1 and 21). | 1-7 and 9-14                                    |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | DAVIS, R.S. et al. Fc receptor homologs: newest members of a remarkably diverse Fc receptor gene family. Immunological Reviews. 2002, Vol. 190, pages 123-136, entire document.                                                                                        | 1-7 and 9-14                                    |
| A                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | KANT, A.M. et al. Heterogeneity in the expression of FcγRIIIb in morphologically mature granulocytes from patients with chronic myeloid leukemia. Leukemia Research. March 1997, Vol. 21, No. 3, pages 225-234, entire document.                                       | 1-7 and 9-14                                    |
| <input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                 |
| * Special categories of cited documents:                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                 |
| "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention                                                                    |                                                 |
| "E" earlier application or patent published on or after the international filing date                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone                                                                                           |                                                 |
| "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)                                                                                                                                                                                                                                                                                               | "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art                       |                                                 |
| "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | "A" document member of the same patent family                                                                                                                                                                                                                          |                                                 |
| "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                 |
| Date of the actual completion of the international search                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Date of mailing of the international search report                                                                                                                                                                                                                     |                                                 |
| 31 October 2003 (31.10.2003)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 02 DEC 2003                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                 |
| Name and mailing address of the ISA/US<br>Mail Stop PCT, Attn: ISA/US<br>Commissioner for Patents<br>P.O. Box 1450<br>Alexandria, Virginia 22313-1450<br>Facsimile No. (703)305-3230                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Authorized officer<br>Christopher Nichols, Ph.D.<br>Telephone No. 703-308-0196                                                                                                                                                                                         |                                                 |

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US03/09600

## C. (Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category * | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages                                                                                                                    | Relevant to claim No. |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| A          | MORTON H. C. et al. Structure and Function of Human IgA Fc Receptors (FcalphaR). Critical Reviews in Immunology. 1996, Vol. 16, No. 4, pages 423-440, entire document.                                | 1-7 and 9-14          |
| A          | MORTON, H.C. et al. Alternatively spliced forms of the human myeloid Fcalpha receptor (CD89) in neutrophils. Immunogenetics. 1996, Vol. 43, No. 4, pages 246-247, entire document.                    | 1-7 and 9-14          |
| A          | CARLSSON et al. Expression of FcgammaRIII defines distinct subpopulations of fetal liver B cell and myeloid precursors. Eur J Immunol. August 1995, Vol. 25, No. 8, pages 2308-2317, entire document. | 1-7 and 9-14          |



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US03/09600

**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)**

This international report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claim Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claim Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claim Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)**This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:  
Please See Continuation Sheet

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.: 1-7 and 9-14 (each in part)

**Remark on Protest** ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US03/09600

**Continuation of Item 4 of the first sheet:**

Title is too long, PCT Rule 4.3, suggested new title follows: "FC RECEPTOR HOMOLOG, REAGENTS, AND USES THEREOF"

**BOX II. OBSERVATIONS WHERE UNITY OF INVENTION IS LACKING**

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

Group 1, claim(s) 1-7 and 9-14 (each in part), drawn to an isolated FcRH comprising a cytoplasmic region, a transmembrane region, and an extracellular region wherein the cytoplasmic region comprises SEQ ID NO: 1 and the extracellular region comprises SEQ ID NO: 21.

Group 2, claim(s) 1, 8-10, and 15-16 (each in part), drawn to an isolated FcRH comprising SEQ ID NO: 2.

Group 3, claim(s) 1, 9, 10, 17-19, and 21-24 (each in part), drawn to an isolated FcRH comprising a cytoplasmic region, a transmembrane region, and an extracellular region wherein the cytoplasmic region comprises SEQ ID NO: 3 and the extracellular region comprises SEQ ID NO: 22.

Group 4, claim(s) 1, 9, 10, 20, 25, and 26 (each in part), drawn to an isolated FcRH comprising SEQ ID NO: 4.

Group 5, claim(s) 1, 9, 10, 27-30, and 33-38 (each in part), drawn to an isolated FcRH comprising a cytoplasmic region, a transmembrane region, and an extracellular region wherein the cytoplasmic region comprises either SEQ ID NO: 5 or SEQ ID NO: 23 and the extracellular region comprises SEQ ID NO: 24.

Group 6, claim(s) 1, 9, 10, 31, 39, and 40 (each in part), drawn to an isolated FcRH comprising SEQ ID NO: 6.

Group 7, claim(s) 1, 9, 10, 32, 41, and 42 (each in part), drawn to an isolated FcRH comprising SEQ ID NO: 25.

Group 8, claim(s) 1, 9, 10, 43, and 44 (each in part), drawn to an isolated FcRH comprising a cytoplasmic region, a transmembrane region, and an extracellular region wherein the cytoplasmic region comprises SEQ ID NO: 26 and the extracellular region comprises SEQ ID NO: 27.

Group 9, claim(s) 1, 9, 10, and 45 (each in part), drawn to an isolated FcRH comprising SEQ ID NO: 28.

Group 10, claim(s) 46, 50-56, 92-94, and 98-100 drawn to an isolated nucleic acid comprising SEQ ID NO: 7, 8, or 13, expression vectors, host cells comprising same and a method of using said nucleic acid, expression vectors, and host cells to make a polypeptide.

Group 11, claim(s) 47 and 48, drawn to an isolated nucleic acid that encodes SEQ ID NO: 1 or 21.

Group 12, claim(s) 49, drawn to an isolated nucleic acid that encodes SEQ ID NO: 2.

Group 13, claim(s) 57, 61-67, 95-97, and 101-106 drawn to an isolated nucleic acid comprising SEQ ID NO: 9, 10, or 14, expression vectors, host cells comprising same and a method of using said nucleic acid, expression vectors, and host cells to make a polypeptide.

Group 14, claim(s) 58 and 59, drawn to an isolated nucleic acid that encodes SEQ ID NO: 3 or 22.

Group 15, claim(s) 60, drawn to an isolated nucleic acid that encodes SEQ ID NO: 4.

Group 16, claim(s) 68, 74-84, and 107-109 drawn to an isolated nucleic acid comprising SEQ ID NO: 11, 12, 15, 16, and 17, expression vectors, host cells comprising same and a method of using said nucleic acid, expression vectors, and host cells to make a polypeptide.

Group 17, claim(s) 69-71, drawn to an isolated nucleic acid that encodes SEQ ID NO: 5, 23, or 24.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US03/09600

Group 18, claim(s) 72, drawn to an isolated nucleic acid comprising SEQ ID NO: 6.

Group 19, claim(s) 73, drawn to an isolated nucleic acid comprising SEQ ID NO: 25.

Group 20, claim(s) 85 and 86, drawn to an isolated nucleic acid comprising SEQ ID NO: 26 or 27.

Group 21, claim(s) 87, drawn to an isolated nucleic acid comprising SEQ ID NO: 28.

Group 22, claim(s) 88-91 and 110-112, drawn to an isolated nucleic acid comprising SEQ ID NO: 18, 19, or 20, expression vectors, host cells comprising same and a method of using said nucleic acid, expression vectors, and host cells to make a polypeptide.

Group 23, claim(s) 113-133, drawn to a purified antibody.

Group 24, claim(s) 134-137 and 163-166 (each in part), drawn to a method of *diagnosing or treating* a malignancy of hematopoietic cell lineage in a subject comprising contacting a biological sample with an antibody wherein the antibody selectively binds an FcRH having the amino acid sequence of SEQ ID NO: 1.

Group 25, claim(s) 134-136, 138, 163-165, and 167 (each in part), drawn to a method of *diagnosing or treating* a malignancy of hematopoietic cell lineage in a subject comprising contacting a biological sample with an antibody wherein the antibody selectively binds an FcRH having the amino acid sequence of SEQ ID NO: 21.

Group 26, claim(s) 134-136, 139, 163-165, and 168 (each in part), drawn to a method of *diagnosing or treating* a malignancy of hematopoietic cell lineage in a subject comprising contacting a biological sample with an antibody wherein the antibody selectively binds an FcRH having the amino acid sequence of SEQ ID NO: 2.

Group 27, claim(s) 134-136, 140, 163-165, and 169 (each in part), drawn to a method of *diagnosing or treating* a malignancy of hematopoietic cell lineage in a subject comprising contacting a biological sample with an antibody wherein the antibody selectively binds an FcRH having the amino acid sequence of SEQ ID NO: 3.

Group 28, claim(s) 134-136, 141, 163-165, and 170 (each in part), drawn to a method of *diagnosing or treating* a malignancy of hematopoietic cell lineage in a subject comprising contacting a biological sample with an antibody wherein the antibody selectively binds an FcRH having the amino acid sequence of SEQ ID NO: 22.

Group 29, claim(s) 134-136, 142, 163-165, and 171 (each in part), drawn to a method of *diagnosing or treating* a malignancy of hematopoietic cell lineage in a subject comprising contacting a biological sample with an antibody wherein the antibody selectively binds an FcRH having the amino acid sequence of SEQ ID NO: 4.

Group 30, claim(s) 134-136, 143, 163-165, and 172 (each in part), drawn to a method of *diagnosing or treating* a malignancy of hematopoietic cell lineage in a subject comprising contacting a biological sample with an antibody wherein the antibody selectively binds an FcRH having the amino acid sequence of SEQ ID NO: 5.

Group 31, claim(s) 134-136, 144, 163-165, and 173 (each in part), drawn to a method of *diagnosing or treating* a malignancy of hematopoietic cell lineage in a subject comprising contacting a biological sample with an antibody wherein the antibody selectively binds an FcRH having the amino acid sequence of SEQ ID NO: 23.

Group 32, claim(s) 134-136, 145, 163-165, and 174 (each in part), drawn to a method of *diagnosing or treating* a malignancy of hematopoietic cell lineage in a subject comprising contacting a biological sample with an antibody wherein the antibody selectively binds an FcRH having the amino acid sequence of SEQ ID NO: 24.

Group 33, claim(s) 134-136, 146, 163-165, and 175 (each in part), drawn to a method of *diagnosing or treating* a malignancy of hematopoietic cell lineage in a subject comprising contacting a biological sample with an antibody wherein the antibody selectively binds an FcRH having the amino acid sequence of SEQ ID NO: 6.

Group 34, claim(s) 134-136, 147, 163-165, and 176 (each in part), drawn to a method of *diagnosing or treating* a malignancy of hematopoietic cell lineage in a subject comprising contacting a biological sample with an antibody wherein the antibody selectively binds an FcRH having the amino acid sequence of SEQ ID NO: 25.

Group 35, claim(s) 134-136, 148, 163-165, and 177 (each in part), drawn to a method of *diagnosing or treating* a malignancy of hematopoietic cell lineage in a subject comprising contacting a biological sample with an antibody wherein the antibody selectively binds an FcRH having the amino acid sequence of SEQ ID NO: 26.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US03/09600

Group 36, claim(s) 134-136, 149, 163-165, and 178 (each in part), drawn to a method of *diagnosing or treating* a malignancy of hematopoietic cell lineage in a subject comprising contacting a biological sample with an antibody wherein the antibody selectively binds an FcRH having the amino acid sequence of SEQ ID NO: 27.

Group 37, claim(s) 134-136, 150, 163-165, and 179 (each in part), drawn to a method of *diagnosing or treating* a malignancy of hematopoietic cell lineage in a subject comprising contacting a biological sample with an antibody wherein the antibody selectively binds an FcRH having the amino acid sequence of SEQ ID NO: 28.

Group 38, claim(s) 151-162, drawn to a method of *diagnosing* a malignancy of hematopoietic cell lineage in a subject comprising contacting a biological sample with a nucleic acid.

Group 39, claim(s) 163-179, drawn to a method of *treating* a malignancy of hematopoietic cell lineage in a subject comprising contacting the subject's malignant cells with an antibody.

Group 40, claim(s) 180-183, drawn to a method of *treating* a malignancy of hematopoietic cell lineage in a subject comprising contacting the subject's malignant cells with a nucleic acid.

Group 41, claim(s) 184-188, drawn to a method of *diagnosing* an autoimmune disease in a subject comprising contacting a biological sample with an antibody.

Group 42, claim(s) 189, drawn to a method of *treating* an autoimmune disease in a subject comprising contacting one or more FcRH expressing cells with an antibody.

Group 43, claim(s) 190-193, drawn to a method of *treating* an autoimmune disease in a subject comprising contacting one or more FcRH expressing cells with a nucleic acid.

Group 44, claim(s) 194, drawn to a method of *modulating* a humoral immune response in a subject comprising administering an isolated FcRH.

Group 45, claim(s) 195, drawn to a method of *modulating* a humoral immune response in a subject comprising administering an antibody.

Group 46, claim(s) 196-199, drawn to a method of *modulating* a humoral immune response in a subject comprising administering a nucleic acid.

Group 47, claim(s) 200-209, drawn to a polypeptide comprising SEQ ID NO: 70, 73, 77, or 78.

Group 48, claim(s) 210-219, drawn to a nucleic acid encoding a polypeptide comprising SEQ ID NO: 70, 73, 77, or 78.

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be examined, the appropriate additional examination fees must be paid.

Group 1, claim(s) 1-7 and 9-14 (each in part), drawn to an isolated FcRH comprising a cytoplasmic region, a transmembrane region, and an extracellular region wherein the cytoplasmic region comprises SEQ ID NO: 1 and the extracellular region comprises SEQ ID NO: 21.

Group 2, claim(s) 1, 8-10, and 15-16 (each in part), drawn to an isolated FcRH comprising SEQ ID NO: 2.

Group 3, claim(s) 1, 9, 10, 17-19, and 21-24 (each in part), drawn to an isolated FcRH comprising a cytoplasmic region, a transmembrane region, and an extracellular region wherein the cytoplasmic region comprises SEQ ID NO: 3 and the extracellular region comprises SEQ ID NO: 22.

Group 4, claim(s) 1, 9, 10, 20, 25, and 26 (each in part), drawn to an isolated FcRH comprising SEQ ID NO: 4.

Group 5, claim(s) 1, 9, 10, 27-30, and 33-38 (each in part), drawn to an isolated FcRH comprising a cytoplasmic region, a transmembrane region, and an extracellular region wherein the cytoplasmic region comprises either SEQ ID NO: 5 or SEQ ID NO: 23 and the extracellular region comprises SEQ ID NO: 24.

Group 6, claim(s) 1, 9, 10, 31, 39, and 40 (each in part), drawn to an isolated FcRH comprising SEQ ID NO: 6.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US03/09600

Group 7, claim(s) 1, 9, 10, 32, 41, and 42 (each in part), drawn to an isolated FcRH comprising SEQ ID NO: 25.

Group 8, claim(s) 1, 9, 10, 43, and 44 (each in part), drawn to an isolated FcRH comprising a cytoplasmic region, a transmembrane region, and an extracellular region wherein the cytoplasmic region comprises SEQ ID NO: 26 and the extracellular region comprises SEQ ID NO: 27.

Group 9, claim(s) 1, 9, 10, and 45 (each in part), drawn to an isolated FcRH comprising SEQ ID NO: 28.

Group 10, claim(s) 46, 50-56, 92-94, and 98-100 drawn to an isolated nucleic acid comprising SEQ ID NO: 7, 8, or 13, expression vectors, host cells comprising same and a method of using said nucleic acid, expression vectors, and host cells to make a polypeptide.

Group 11, claim(s) 47 and 48, drawn to an isolated nucleic acid that encodes SEQ ID NO: 1 or 21.

Group 12, claim(s) 49, drawn to an isolated nucleic acid that encodes SEQ ID NO: 2.

Group 13, claim(s) 57, 61-67, 95-97, and 101-106 drawn to an isolated nucleic acid comprising SEQ ID NO: 9, 10, or 14, expression vectors, host cells comprising same and a method of using said nucleic acid, expression vectors, and host cells to make a polypeptide.

Group 14, claim(s) 58 and 59, drawn to an isolated nucleic acid that encodes SEQ ID NO: 3 or 22.

Group 15, claim(s) 60, drawn to an isolated nucleic acid that encodes SEQ ID NO: 4.

Group 16, claim(s) 68, 74-84, and 107-109 drawn to an isolated nucleic acid comprising SEQ ID NO: 11, 12, 15, 16, and 17, expression vectors, host cells comprising same and a method of using said nucleic acid, expression vectors, and host cells to make a polypeptide.

Group 17, claim(s) 69-71, drawn to an isolated nucleic acid that encodes SEQ ID NO: 5, 23, or 24.

Group 18, claim(s) 72, drawn to an isolated nucleic acid comprising SEQ ID NO: 6.

Group 19, claim(s) 73, drawn to an isolated nucleic acid comprising SEQ ID NO: 25.

Group 20, claim(s) 85 and 86, drawn to an isolated nucleic acid comprising SEQ ID NO: 26 or 27.

Group 21, claim(s) 87, drawn to an isolated nucleic acid comprising SEQ ID NO: 28.

Group 22, claim(s) 88-91 and 110-112, drawn to an isolated nucleic acid comprising SEQ ID NO: 18, 19, or 20, expression vectors, host cells comprising same and a method of using said nucleic acid, expression vectors, and host cells to make a polypeptide.

Group 23, claim(s) 113-133, drawn to a purified antibody.

Group 24, claim(s) 134-137 and 163-166 (each in part), drawn to a method of *diagnosing or treating* a malignancy of hematopoietic cell lineage in a subject comprising contacting a biological sample with an antibody wherein the antibody selectively binds an FcRH having the amino acid sequence of SEQ ID NO: 1.

Group 25, claim(s) 134-136, 138, 163-165, and 167 (each in part), drawn to a method of *diagnosing or treating* a malignancy of hematopoietic cell lineage in a subject comprising contacting a biological sample with an antibody wherein the antibody selectively binds an FcRH having the amino acid sequence of SEQ ID NO: 21.

Group 26, claim(s) 134-136, 139, 163-165, and 168 (each in part), drawn to a method of *diagnosing or treating* a malignancy of hematopoietic cell lineage in a subject comprising contacting a biological sample with an antibody wherein the antibody selectively binds an FcRH having the amino acid sequence of SEQ ID NO: 2.

Group 27, claim(s) 134-136, 140, 163-165, and 169 (each in part), drawn to a method of *diagnosing or treating* a malignancy of hematopoietic cell lineage in a subject comprising contacting a biological sample with an antibody wherein the antibody selectively binds an FcRH having the amino acid sequence of SEQ ID NO: 3.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US03/09600

Group 28, claim(s) 134-136, 141, 163-165, and 170 (each in part), drawn to a method of *diagnosing or treating* a malignancy of hematopoietic cell lineage in a subject comprising contacting a biological sample with an antibody wherein the antibody selectively binds an FcRH having the amino acid sequence of SEQ ID NO: 22.

Group 29, claim(s) 134-136, 142, 163-165, and 171 (each in part), drawn to a method of *diagnosing or treating* a malignancy of hematopoietic cell lineage in a subject comprising contacting a biological sample with an antibody wherein the antibody selectively binds an FcRH having the amino acid sequence of SEQ ID NO: 4.

Group 30, claim(s) 134-136, 143, 163-165, and 172 (each in part), drawn to a method of *diagnosing or treating* a malignancy of hematopoietic cell lineage in a subject comprising contacting a biological sample with an antibody wherein the antibody selectively binds an FcRH having the amino acid sequence of SEQ ID NO: 5.

Group 31, claim(s) 134-136, 144, 163-165, and 173 (each in part), drawn to a method of *diagnosing or treating* a malignancy of hematopoietic cell lineage in a subject comprising contacting a biological sample with an antibody wherein the antibody selectively binds an FcRH having the amino acid sequence of SEQ ID NO: 23.

Group 32, claim(s) 134-136, 145, 163-165, and 174 (each in part), drawn to a method of *diagnosing or treating* a malignancy of hematopoietic cell lineage in a subject comprising contacting a biological sample with an antibody wherein the antibody selectively binds an FcRH having the amino acid sequence of SEQ ID NO: 24.

Group 33, claim(s) 134-136, 146, 163-165, and 175 (each in part), drawn to a method of *diagnosing or treating* a malignancy of hematopoietic cell lineage in a subject comprising contacting a biological sample with an antibody wherein the antibody selectively binds an FcRH having the amino acid sequence of SEQ ID NO: 6.

Group 34, claim(s) 134-136, 147, 163-165, and 176 (each in part), drawn to a method of *diagnosing or treating* a malignancy of hematopoietic cell lineage in a subject comprising contacting a biological sample with an antibody wherein the antibody selectively binds an FcRH having the amino acid sequence of SEQ ID NO: 25.

Group 35, claim(s) 134-136, 148, 163-165, and 177 (each in part), drawn to a method of *diagnosing or treating* a malignancy of hematopoietic cell lineage in a subject comprising contacting a biological sample with an antibody wherein the antibody selectively binds an FcRH having the amino acid sequence of SEQ ID NO: 26.

Group 36, claim(s) 134-136, 149, 163-165, and 178 (each in part), drawn to a method of *diagnosing or treating* a malignancy of hematopoietic cell lineage in a subject comprising contacting a biological sample with an antibody wherein the antibody selectively binds an FcRH having the amino acid sequence of SEQ ID NO: 27.

Group 37, claim(s) 134-136, 150, 163-165, and 179 (each in part), drawn to a method of *diagnosing or treating* a malignancy of hematopoietic cell lineage in a subject comprising contacting a biological sample with an antibody wherein the antibody selectively binds an FcRH having the amino acid sequence of SEQ ID NO: 28.

Group 38, claim(s) 151-162, drawn to a method of *diagnosing* a malignancy of hematopoietic cell lineage in a subject comprising contacting a biological sample with a nucleic acid.

Group 39, claim(s) 163-179, drawn to a method of *treating* a malignancy of hematopoietic cell lineage in a subject comprising contacting the subject's malignant cells with an antibody.

Group 40, claim(s) 180-183, drawn to a method of *treating* a malignancy of hematopoietic cell lineage in a subject comprising contacting the subject's malignant cells with a nucleic acid.

Group 41, claim(s) 184-188, drawn to a method of *diagnosing* an autoimmune disease in a subject comprising contacting a biological sample with an antibody.

Group 42, claim(s) 189, drawn to a method of *treating* an autoimmune disease in a subject comprising contacting one or more FcRH expressing cells with an antibody.

Group 43, claim(s) 190-193, drawn to a method of *treating* an autoimmune disease in a subject comprising contacting one or more FcRH expressing cells with a nucleic acid.

Group 44, claim(s) 194, drawn to a method of *modulating* a humoral immune response in a subject comprising administering an isolated FcRH.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

PCT/US03/09600

Group 45, claim(s) 195, drawn to a method of *modulating* a humoral immune response in a subject comprising administering an antibody.

Group 46, claim(s) 196-199, drawn to a method of *modulating* a humoral immune response in a subject comprising administering a nucleic acid.

Group 47, claim(s) 200-209, drawn to a polypeptide comprising SEQ ID NO: 70, 73, 77, or 78.

Group 48, claim(s) 210-219, drawn to a nucleic acid encoding a polypeptide comprising SEQ ID NO: 70, 73, 77, or 78.

The inventions listed as Groups 1-48 do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

According to PCT Rule 13.2, unity of invention exists only when the shared same or corresponding technical feature is a contribution over the prior art. The inventions listed as Groups 1-48 do not relate to a single general inventive concept because they lack the same or corresponding special technical feature. The technical feature of Group 1 is an isolated FcRH which is shown Davis *et al.* (14 August 2001) "Identification of a family of Fc receptor homologs with preferential B cell expression." PNAS 98(17): 9772-9777 to lack novelty or inventive step as Davis *et al.* teaches an isolated FcRH (Figure 2) and does not make it a contribution over the prior art.

**Continuation of B. FIELDS SEARCHED Item 3:**

WEST (USPT, POPUBS, JPO, EPO, DERWENT); NCBI (PUBMED); STN (BIOSCIENCE)  
FcRH, transmembrane, extracellular, Ig domain, T-cells, myeloid cells

## フロントページの続き

| (51)Int.Cl. <sup>7</sup> | F I            | テーマコード (参考) |
|--------------------------|----------------|-------------|
| A 6 1 P 35/02            | A 6 1 P 35/00  | 4 C 0 8 5   |
| A 6 1 P 37/02            | A 6 1 P 35/02  | 4 C 0 8 6   |
| C 0 7 K 14/735           | A 6 1 P 37/02  | 4 H 0 4 5   |
| C 0 7 K 16/28            | C 0 7 K 14/735 |             |
| C 1 2 N 1/15             | C 0 7 K 16/28  |             |
| C 1 2 N 1/19             | C 1 2 N 1/15   |             |
| C 1 2 N 1/21             | C 1 2 N 1/19   |             |
| C 1 2 N 5/10             | C 1 2 N 1/21   |             |
| C 1 2 P 21/02            | C 1 2 P 21/02  | C           |
| C 1 2 Q 1/68             | C 1 2 Q 1/68   | A           |
| G 0 1 N 33/53            | G 0 1 N 33/53  | M           |
| G 0 1 N 33/566           | G 0 1 N 33/566 |             |
| G 0 1 N 33/574           | G 0 1 N 33/574 | A           |
| // C 1 2 P 21/08         | C 1 2 N 5/00   | A           |
|                          | C 1 2 P 21/08  |             |

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,RO,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA, GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ, EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,M W,MX,MZ,NI,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 デイビス, ランデル エス.

アメリカ合衆国 アラバマ 3 5 2 0 5, バーミンガム, 2 7 ティーエイチ ストリート サ  
ウス 1 1 0 0 ナンバー 5 0 5

(72)発明者 クーパー, マックス ディー.

アメリカ合衆国 アラバマ 3 5 2 1 3, バーミンガム, カーリソル ロード 3 2 2 8

F ターム(参考) 4B024 AA01 AA12 BA63 CA04 CA05 CA11 DA03 EA02 HA14 HA17

4B063 QA13 QA19 QQ08 QQ43 QQ52 QR32 QR35 QR55 QR62 QR77  
QS25 QS34

4B064 AG01 AG27 CA10 CA19 CA20 CC24 DA01 DA13

4B065 AA94X AA94Y AB01 BA02 CA24 CA44 CA46

4C084 AA13 ZB052 ZB072 ZB262 ZB272

4C085 AA13 AA14 BB11 DD63 DD88

4C086 AA01 AA02 AA03 AA04 EA16 MA01 MA04 ZB02 ZB07 ZB26  
ZB27

4H045 AA10 AA11 AA20 AA30 BA10 CA40 DA50 DA76 EA28 EA51  
FA74